RS189
C36
1982
c.2

HEALTH AND WELFARE
Departmental
Library Services

NOV 1 1982

Services de la
Bibliothèque du ministère
SANTÉ ET BIEN-ÊTRE SOCIAL

c 2

GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR DRUG MANUFACTURERS AND IMPORTERS

Published by authority of the
Minister of National Health and Welfare

Health Protection Branch

1982

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION POUR LES FABRICANTS ET LES IMPORTATEURS DE DROGUES

Publication autorisée par le
Ministre de la Santé nationale et
du Bien-être social

Direction générale de la
protection de la santé

1982

© Minister of Supply and Services Canada 1982

Available in Canada through

Authorized Bookstore Agents
and other bookstores

or by mail from

Canadian Government Publishing Centre
Supply and Services Canada
Ottawa, Canada, K1A 0S9

Catalogue No. H42-2/1-1982 Canada: $6.00
ISBN 0-660-51799-X Other countries: $7.20

Price subject to change without notice.

© Ministre des Approvisionnements et Services Canada 1982

En vente au Canada par l'entremise de nos

agents librairies agréés
et autres librairies

ou par la poste au:

Centre d'édition du gouvernement du Canada
Approvisionnements et Services Canada
Ottawa, Canada, K1A 0S9

N° de catalogue H42-2/1-1982 Canada: $6.00
ISBN 0-660-51799-X à l'étranger: $7.20

Prix sujet à changement sans avis préalable.

MEMBERS OF ADVISORY COMMITTEE/MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF

Canadian Animal Health Institute/Institut canadien de la santé animale

GROVES, Dr. B.I.

Canadian Cosmetic Toiletry and Fragrance Association/Association canadienne des cosmétiques, produits de toilette et parfums

DUVAL, P.

Canadian Drug Manufacturers Association

DEMERS, R.

Canadian Health Food Association/L'Association canadienne des aliments de santé

WOODRUFF, C.

Canadian Pharmaceutical Association/Association pharmaceutique canadienne

WENSLEY, W.R.

Canadian Society Of Hospital Pharmacists

GIBSON, Miss C.

Health Protection Branch/Direction générale de la protection de la santé

BERES, M.
BÉRUBÉ, A.
BROOKS, G.
CHEVALIER, F.
MASZCZAK, W.
MOCANU, L.
PUHACZ, M.
SAURIOL, R.
SMYTH, J.R.
ZNAMIROWSKI, Dr. R.

LECLERC-CHEVALIER, Dr. D. (Chairman/Présidente)

Observor/Observateur

TARDIF, R.

Pharmaceutical Manufacturers Association of Canada/Association canadienne de l'industrie du médicament

CZLONKA, K.
HENEIN, Dr. R.G.
SIMPSON, W.J.

Provincial Governments/Gouvernements des provinces

McRAE, M.V.

Supply and Services Canada/Approvisionnements et Services Canada

KENNETT, R.

The Proprietary Association of Canada/L'Association canadienne des spécialités grand public

BENNETT, C.V.
BRENDEN-BRADY, B.

GOOD MANUFACTURING PRACTICES

TABLE OF CONTENTS

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

TABLE DES MATIÈRES

GOOD MANUFACTURING PRACTICES
TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	7
GLOSSARY OF TERMS	8
APPLICABILITY	11
DEFINITIONS	11
SALE	11
PREMISES	12
EQUIPMENT	14
PERSONNEL	16
SANITATION	17
RAW MATERIAL TESTING	20
MANUFACTURING CONTROL	23
QUALITY CONTROL DEPARTMENT	28
PACKAGING MATERIAL TESTING	31
FINISHED PRODUCT TESTING	34
RECORDS	37
SAMPLES	41
STABILITY	43
STERILE PRODUCTS	47

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION
TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	
GLOSSAIRE	
APPLICATION	
DÉFINITIONS	
VENTE	
LOCAUX	
ÉQUIPEMENT	
PERSONNEL	
HYGIÈNE	
ANALYSES DES MATIÈRES PREMIÈRES	
CONTRÔLE DE LA FABRICATION	
SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	
ANALYSE DU MATÉRIEL DE CONDITIONNEMENT	
ANALYSE DES PRODUITS FINIS	
DOSSIERS	
ÉCHANTILLONS	
STABILITÉ	
PRODUITS STÉRILES	

GOOD MANUFACTURING PRACTICES

INTRODUCTION

GOOD MANUFACTURING PRACTICES

INTRODUCTION

This document on Good Manufacturing Practices (GMP) refers to Division 2 of the Food and Drug Regulations made by Order in Council P.C. 1982–1535, which supersedes former requirements for Manufacturing Facilities and Controls (MFC).

This document was developed by the Health Protection Branch of the Department of National Health and Welfare in consultation with an Advisory Committee composed of interested bodies. While not a regulation, this GUIDE states principles and practices of general applicability which are acceptable to the Health Protection Branch and should facilitate compliance by Manufacturers and Importers with the GMP Division of the Food and Drug Regulations. It should not be regarded as the only interpretation of the Regulations for Good Manufacturing Practices.

The Health Protection Branch will use this document as a guide in judging compliance with the GMP Division of the Regulations at the time of establishment inspections and other in-plant activities carried out under the authority of section 22 of the Foods and Drugs Act. Alternative means of complying with the GMP Division of the Regulations will also be considered during such activities.

This GUIDE is not intended to cover every conceivable case. It addresses itself to the requirements for GMP in the production and importation of drugs for human or veterinary use. It is understood that special conditions will apply to feed additive drug premixes for medicated feeds and also to medical gases. While it is unlikely that there will be many changes, this GUIDE must not be regarded as a static document. It will be supplemented or amended from time to time as occasion arises and will also reflect changes in the Regulations.

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

INTRODUCTION

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

INTRODUCTION

Le présent document sur les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) porte sur le Titre 2 des Règlements sur les aliments et drogues émis par Décret C.P. 1982–1535 qui remplace les prescriptions antérieures relatives aux Installations et contrôles de fabrication (ICF).

Le présent document a été préparé par la Direction générale de la protection de la santé du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social conjointement avec un comité consultatif composé d'organismes intéressés. Même s'il ne constitue pas un règlement, ce GUIDE énonce les principes et pratiques d'application générale acceptables pour la Direction générale de la protection de la santé et qui devraient permettre aux fabricants et aux importateurs de se conformer plus facilement au titre des BPF des Règlements sur les aliments et drogues. Il ne devrait pas être considéré comme la seule interprétation des Règlements sur les Bonnes pratiques de fabrication.

La Direction générale de la protection de la santé utilisera ce document comme guide pour juger de la conformité au titre des BPF des Règlements au moment des inspections des installations et des autres activités menées en usine effectuées dans le cadre de l'article 22 de la Loi des aliments et drogues. Tout autre moyen utilisé afin de se conformer à la section des Règlements relatifs aux BPF sera aussi considéré pendant ces activités.

Ce GUIDE ne vise pas à englober tous les cas possibles. Il porte sur les exigences de BPF pour la production et l'importation de drogues d'application humaine ou vétérinaire. Il est entendu que des conditions spéciales s'appliqueront dans le cas des prémélanges de médicaments additifs aux aliments et des gaz médicaux. Même s'il est peu probable qu'un grand nombre de changements aient lieu, il ne faut pas considérer que ce GUIDE est statique. Il sera complété ou modifié de temps en temps, au besoin, et reflétera également l'évolution des Règlements.

GLOSSARY OF TERMS

GLOSSARY OF TERMS

The following definitions may be useful to the reader:

BATCH — (lot de fabrication) a quantity of drug in dosage form, raw material or packaging material, homogeneous within specified limits, produced according to a single production order and as attested by the signatories to the order.

BULK DRUG — (drogue en vrac) unpackaged dosage form, usually in quantities larger than the largest commercially available package size.

DOSAGE FORM — (forme posologique) a drug product which has been processed to the point where it is now in a form which may be administered in individual doses.

DRUG — (Section 2 of the Act.) — (drogue) "Drug" includes any substance or mixture of substances manufactured, sold, or represented for use in (a) the diagnosis, treatment, mitigation or prevention of a disease, disorder, abnormal physical state, or the symptoms thereof, in man or animal, (b) restoring, correcting or modifying organic functions in man or animal, or (c) disinfection in premises in which food is manufactured, prepared or kept, or for the control of vermin in such premises.

*NOTE: In this Division "drug" means drug in dosage form (C.02.002).

IN-PROCESS DRUG — (drogue semi-finie) any material or mixture of materials which must, to become a drug in dosage form, undergo further processing.

IN-PROCESS TESTING — (analyse en cours de fabrication) the examination or testing of any material or mixture of materials during the manufacturing process.

LABEL — (Section 2 of the Act.) — (étiquette) "Label" includes any legend, word or mark attached to, included in, belonging to or accompanying any food, drug, cosmetic, device or package.

LOT — (lot) a quantity of any drug in dosage form, a raw material or a packaging material, homogeneous within specified limits, constituting all or part of a single batch and identified by a distinctive lot number.

LOT NUMBER — (A.01.010(f)) — (numéro de lot) Any combination of letters, figures, or both, by which any food or drug can be traced in manufacture and identified in distribution.

MANUFACTURER — (Section A.01.010(g) of the Regulations) — (fabricant) "Manufacturer" except in Division (3) and Division (4) of Part C, means a person who under his own name, or under a trade, design or word mark, trade name or other name, word or mark controlled by him sells a food or drug and includes a firm, partnership, or corporation.

GLOSSAIRE

GLOSSAIRE

Les définitions suivantes peuvent être utiles au lecteur:

ANALYSE EN COURS DE FABRICATION — (in-process testing) examen ou essai de toute substance ou combinaison de substances au cours de la fabrication.

CONDITIONNEMENT — (packaging) opérations requises pour conditionner et étiqueter un seul lot ou lot de fabrication d'une drogue sous forme posologique.

DOCUMENT-TYPES DE PRODUCTION — (master production document) documents comprenant les spécifications des matières premières, du matériel de conditionnement et de la forme posologique conditionnée, la formule-type et les procédures d'échantillonnage.

DROGUE — (Article 2 de la Loi.) — (drug) "drogue" comprend toute substance ou mélange de substances manufacturé, vendu ou représenté comme pouvant être employé a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal, ou de leurs symptômes, chez l'homme ou les animaux ou b) en vue de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques chez l'homme ou les animaux, ou c) en vue de désinfecter des locaux où des aliments sont fabriqués, préparés ou gardés, ou en vue d'exterminer la vermine dans ces locaux.

*NOTA: sous le présent titre, "drogue" signifie une drogue sous une forme posologique (C.02.002).

DROGUE EN VRAC — (bulk drug) forme posologique non emballée, habituellement en quantité plus grande que celle du plus gros conditionnement disponible sur le marché.

DROGUE SEMI-FINIE — (in-process drug) toute substance ou combinaison de substances devant subir d'autres traitements pour devenir une drogue sous forme posologique.

ÉTIQUETTE — (Article 2 de la Loi.) — (label) "étiquette" comprend toute inscription, tout mot ou marque accompagnant un aliment, une drogue, un cosmétique, instrument ou colis, y attaché, y inclus ou y appartenant.

FABRICANT — (Article A.01.010(g) des Règlements) — (manufacturer) "fabricant" sauf dans le Titre 3 et le Titre 4 de la Partie C désigne une personne qui, sous son propre nom ou sous une marque, un dessin, des mots ou un nom de commerce ou de fabrique ou autre nom soumis à son contrôle, vend un aliment ou une drogue; ce mot comprend aussi une société, une association d'affaires, ou une compagnie.

It should be noted that the definition of "manufacturer" in Division 3 and Division 4 of the Regulations reads as follows:

C.03.001.(c) "manufacturer" means a person to whom a licence has been issued as provided in this DIVISION.

C.04.001.(d) "manufacturer" means a person to whom a licence has been issued as provided in this DIVISION.

MANUFACTURING — (fabrication) operations required to manufacture, prepare and preserve a single lot or batch of a drug in dosage form.

MANUFACTURING ORDER — (fiche de fabrication) instructions outlining in detail the materials and procedures required to manufacture, prepare and preserve a single lot or batch of a drug in dosage form.

MASTER FORMULA — (formule-type) a recipe or set of instructions outlining in detail the materials, procedures, and precautions required to produce a specified quantity of a drug in dosage form or packaged dosage form.

MASTER PRODUCTION DOCUMENT — (document-type de production) includes raw material, packaging material and packaged dosage form specifications, master formula and sampling procedures.

PACKAGING — (conditionnement) operations required to package and label a single lot or batch of a drug in dosage form.

PACKAGING MATERIAL — (matériel de conditionnement) labels and those components in direct contact with the dosage form.

PACKAGING ORDER — (fiche de conditionnement) instructions outlining in detail the materials and special procedures required to package and label a single lot or batch of a drug in dosage form.

POTENCY — (teneur) the activity or amount of active moeity or any form thereof indicated by label claim to be present.

PURITY — (pureté) the extent to which a raw material or a drug in dosage form is free from undesirable or adulterating chemical, biological, or physical entities as defined by specification.

Il est à noter que la définition de "fabricant" aux Titres 3 et 4 des Règlements se lit de la façon suivante:

C.03.001(c) "fabricant" désigne une personne à laquelle a été accordée une licence selon les dispositions du présent TITRE.

C.04.001(d) "fabricant" désigne une personne à laquelle a été accordée une licence selon les dispositions du présent TITRE.

FABRICATION — (manufacturing) opérations requises pour fabriquer, préparer et préserver un seul lot ou lot de fabrication d'une drogue sous forme posologique.

FICHE DE CONDITIONNEMENT — (packaging order) documents décrivant en détail le matériel et les méthodes spéciales nécessaires pour conditionner et étiqueter un seul lot ou lot de fabrication d'une drogue sous forme posologique.

FICHE DE FABRICATION — (manufacturing order) documents décrivant en détail le matériel et les méthodes pour fabriquer, préparer et préserver un seul lot ou lot de fabrication d'une drogue sous forme posologique.

FORME POSOLOGIQUE — (dosage form) drogue qui a été traitée au point d'être maintenant sous une forme qui peut être administrée en doses individuelles.

FORMULE-TYPE — (master formula) recette ou ensemble d'instructions décrivant en détail le matériel, les méthodes et les précautions nécessaires pour produire une quantité précisée d'une drogue sous forme posologique ou sous forme posologique conditionnée.

LOT — (lot) quantité de toute drogue sous forme posologique, d'une matière première ou d'un matériel de conditionnement, homogène à l'intérieur de limites déterminées, formant en tout ou en partie un seul lot de fabrication et identifiée par un numéro de lot distinctif.

LOT DE FABRICATION — (batch) quantité de toute drogue sous forme posologique ou d'une matière première ou d'un matériel de conditionnement, homogène à l'intérieur de limites déterminées, fabriquée conformément à une commande unique de production sous l'attestation des signataires responsables de ladite commande.

MATÉRIEL DE CONDITIONNEMENT — (packaging material) étiquettes et éléments en contact direct avec la forme posologique.

QUALITY CONTROL DEPARTMENT — (service du contrôle de la qualité) a separate and distinct operation maintained by a manufacturer or importer and responsible only to management, which monitors the quality of production operations and exercises control over the quality of materials required for and resulting from those operations.

QUARANTINE — (quarantaine) effective restriction of the availability of material for use (physically or by system), until released by a designated authority.

RAW MATERIAL — (matière première) any substance, other than in-process drug or packaging material, intended to be used in the manufacture of drugs, including those that appear in the master formula but do not appear in the drug.

SELL — (Section 2 of the Act) — (vendre) "Sell" includes sell, offer for sale, expose for sale, have in possession for sale, and distribute.

MATIÈRE PREMIÈRE — (raw material) toute substance, autre qu'une drogue semi-finie ou que du matériel de conditionnement, destinée à être utilisée lors de la fabrication de drogues, y compris les substances qui apparaissent dans la formule-type mais qui sont absentes dans le produit fini.

NUMÉRO DE LOT — (A.01.010(f)) — (lot number) toute combinaison de lettres, de chiffres ou de lettres et de chiffres au moyen de laquelle tout aliment ou toute drogue peut être retracé au cours de la fabrication et identifié au cours de la distribution.

PURETÉ — (purity) critère qui indique dans quelle mesure une matière première ou une drogue sous forme posologique sont exemptes de substances chimiques, biologiques ou physiques non souhaitables ou adultérantes tel qu'il est défini dans la spécification.

QUARANTAINE — (quarantine) restriction réelle de la disponibilité de la substance à utiliser (par des moyens physiques ou par l'entremise d'un système) jusqu'à ce qu'une autorité désignée en accorde le débit.

SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ — (quality control department) service distinct maintenu par un fabricant ou un importateur qui relève uniquement de la direction et qui assure le contrôle de la qualité des opérations de production et des substances nécessaires à ces opérations ou qui en résultent.

TENEUR — (potency) l'activité ou la quantité de la fraction active ou toute autre forme de cette fraction déclarée sur l'étiquette.

VENDRE — (Article 2 de la Loi) — (sell) "vendre" comprend vendre, offrir en vente, exposer en vente, avoir en possession pour la vente et distribuer.

DIVISION 2

GOOD MANUFACTURING PRACTICES

DIVISION 2

GOOD MANUFACTURING PRACTICES

C.02.001. This Division does not apply to any drug listed or described in Schedule C or D to the Act.

C.02.002. In this Division,

"drug" means a drug in dosage form; **(drogue)**

"importer" means a person who imports into Canada a drug for the purpose of sale; **(importateur)**

"packaging material" includes a label; **(matériel de conditionnement)**

"produce" means to manufacture, prepare, preserve, package, label, test or store a drug for the purpose of sale; **(produire)**

"quality control department" means a quality control department referred to in section C.02.013; **(service du contrôle de la qualité)**

"specification" means a detailed description of a raw material, packaging material or drug that includes:

(a) all properties and qualities that are relevant to the manufacture, packaging and use of a drug including the identity, potency and purity of the raw material, packaging material or drug,

(b) a detailed description of the methods used for testing and examination of the raw material, packaging material or drug, and

(c) tolerances for the properties and the qualities of the raw material, packaging material or drug. **(spécifications)**

SALE

C.02.003. No manufacturer or importer shall sell a drug unless it has been produced in accordance with the requirements of this Division.

TITRE 2

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

TITRE 2

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

C.02.001. Le présent titre ne s'applique pas à une drogue visée à l'annexe C ou D de la Loi.

C.02.002. Dans le présent titre:

"drogue" désigne une drogue sous une forme posologique; **(drug)**

"importateur" désigne une personne qui importe une drogue au Canada pour l'y vendre; **(importer)**

"matériel de conditionnement" comprend une étiquette; **(packaging material)**

"produire" signifie fabriquer, préparer, conserver, conditionner, étiqueter, analyser ou entreposer une drogue en vue de la vendre; **(produce)**

"service du contrôle de la qualité" désigne un service du contrôle de la qualité visé à l'article C.02.013; **(quality control department)**

"spécifications" désigne une description détaillée d'une matière première, d'un matériel de conditionnement ou d'une drogue, qui donne:

a) les propriétés et les qualités qui ont rapport à la fabrication, au conditionnement et à l'utilisation de la drogue, y compris l'identité, la teneur et la pureté de la matière première, du matériel de conditionnement ou de la drogue,

b) une description détaillée des méthodes d'analyse et d'examen de la matière première, du matériel de conditionnement ou de la drogue, et

c) les limites de tolérance des propriétés et des qualités de la matière première, du matériel de conditionnement ou de la drogue. **(specification)**

VENTE

C.02.003. Il est interdit à un fabricant ou à un importateur de vendre une drogue qui n'a pas été produite conformément aux exigences du présent titre.

PREMISES

PREMISES

C.02.004. The premises in which a lot or batch of a drug is produced shall be designed, constructed and maintained in a manner that:

(a) permits the operations therein to be performed under clean, sanitary and orderly conditions;

(b) permits the effective cleaning of all surfaces therein; and

(c) prevents the contamination of the drug and the addition of extraneous material to the drug.

RATIONALE

The design and construction of a building for pharmaceutical production must incorporate features which prevent hazards that might adversely affect the quality of the drug. These features provide suitable environmental conditions, promote good sanitary practices, permit adequate cleaning and sanitation, minimize migration of extraneous material, prevent access to insects and other animals, and allow employees to fulfil their duties.

Regular maintenance is required to prevent deterioration of premises.

INTERPRETATION

1. The premises prevent entry of insects and other animals, the migration of extraneous material from the outside and from one area to another within the building:

   i) doors, windows, walls, ceilings and floors are such that no holes or cracks are evident (other than those intended by design);

   ii) doors giving direct access to the exterior from manufacturing and packaging areas are used for emergency purposes only;

   iii) production areas are segregated from non-production areas and individual manufacturing and packaging areas are clearly defined and segregated if necessary;

   iv) systems that control airborne contaminants are provided to all production areas where raw materials or drugs are exposed.

LOCAUX

LOCAUX

C.02.004. Les locaux dans lesquels un lot ou un lot de fabrication d'une drogue est produit doivent être conçus, construits et entretenus de manière:

a) à permettre l'exécution des opérations d'une façon propre, hygiénique et ordonnée;

b) à permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent, et

c) à empêcher la contamination de la drogue ou l'introduction de toute matière étrangère à la drogue.

PRINCIPE

La conception et la construction d'une usine pour la production de drogues doivent comporter des caractéristiques qui préviennent tout risque susceptible de nuire à la qualité de la drogue. Ces diverses caractéristiques fournissent des conditions environnementales convenables, encouragent les bonnes pratiques hygiéniques, permettent un nettoyage et une hygiène adéquats, minimisent la migration de substances étrangères, empêchent l'accès des insectes et d'autres animaux aux locaux et permettent aux employés de remplir leurs fonctions.

Un entretien régulier est nécessaire pour prévenir la détérioration des locaux.

INTERPRÉTATION

1. Les locaux empêchent la pénétration d'insectes et d'autres animaux, la migration de substances étrangères de l'extérieur à l'intérieur et d'une aire à l'autre de l'usine:

   i) les portes, fenêtres, murs, plafonds et planchers sont tels qu'ils ne présentent ni cavités ni fissures (autres que celles prévues lors de leur conception);

   ii) les portes des aires de fabrication et de conditionnement qui donnent directement sur l'extérieur ne sont utilisées qu'en cas d'urgence;

   iii) les aires de production sont séparées des autres aires et les aires de fabrication et de conditionnement individuelles sont clairement définies et isolées, si nécessaire;

   iv) les systèmes qui contrôlent les contaminants provenant de l'air ambiant sont prévus dans toutes les aires de production où les matières premières ou les drogues sont exposées.

2. In areas where raw materials, in-process materials or drugs are exposed, the following apply to the extent necessary to prevent contamination:

   i) floors, walls and ceilings permit cleaning. Brick, cement blocks and other porous materials are sealed;

   ii) floors, walls, celings and other surfaces are hard, smooth and free of sharp corners where extraneous material can collect;

   iii) joints are sealed between walls, ceilings and floors;

   iv) pipes, light fittings, ventilation points and other services do not create surfaces which cannot be cleaned;

   v) screened and trapped floor drains are provided if required;

   vi) air filters are periodically checked and replaced when required.

3. Temperature and humidity are controlled if required so that drugs are not adversely affected during production.

4. Wash-up and toilet facilities are of a type that permit good sanitary practices and are ventilated.

5. Working spaces allow the orderly and logical placement of equipment and material.

6. Outlets for liquids and gases used in the production of drugs are clearly identified as to their content.

7. Premises are maintained in a good state of repair.

2. Dans les aires où les matières premières, les substances semi-finies ou les drogues sont exposées, les points suivants s'appliquent dans la mesure où ils sont nécessaires pour prévenir la contamination:

   i) les planchers, murs et plafonds peuvent être nettoyés; les briques, blocs de béton et autres matières poreuses sont scellés;

   ii) les planchers, murs, plafonds et autres surfaces sont durs, lisses et exempts d'angles aigus où des substances étrangères peuvent s'accumuler;

   iii) les joints sont scellés entre les murs, plafonds et planchers;

   iv) les tuyaux, appareils d'éclairage, points d'aération et autres éléments des services ne présentent pas de surfaces qui ne peuvent être nettoyées;

   v) des égouts de sol grillagés et munis de siphons sont fournis au besoin;

   vi) les filtres à air sont vérifiés périodiquement et remplacés au besoin.

3. La température et l'humidité sont contrôlées, lorsque nécessaire, afin que les drogues ne soient pas affectées pendant la production.

4. Les salles qui renferment les lavabos et les toilettes sont d'un type qui permet de bonnes pratiques hygiéniques et sont aérées.

5. Les espaces de travail permettent le rangement ordonné et logique de l'équipement.

6. Les sorties d'écoulement des liquides et des gaz utilisés pour la production des drogues sont clairement identifiées quant à leur contenu.

7. Les locaux sont gardés en bon état.

EQUIPMENT

EQUIPMENT

C.02.005. The equipment with which a lot or batch of a drug is produced shall be designed, constructed, maintained, operated and arranged in a manner that

(a) permits the effective cleaning of its surfaces;

(b) prevents the contamination of the drug and the addition of extraneous material to the drug; and

(c) permits it to function in accordance with its intended use.

RATIONALE

The purpose of these requirements is to prevent the contamination of drugs by other drugs, dust and foreign material such as rust, lubricant and particles coming from the equipment.

Problems of this nature may arise from poor maintenance, misuse of equipment, exceeding equipment capacity and from the use of worn-out equipment.

Equipment arranged in an orderly manner permits cleaning of adjacent areas and does not interfere with other processing operations. It also minimizes circulation of personnel and optimizes flow of material.

INTERPRETATION

1. The design, construction and location of equipment permit cleaning, sanitizing and inspection:

   i) parts in contact with raw materials, in-process materials or drugs are accessible to cleaning or are removable;

   ii) tanks used in processing liquids and ointments are equipped with fittings that can be dismantled and cleaned;

   iii) filter assemblies are designed for easy dismantling;

   iv) equipment is located at a distance from other equipment and walls sufficient to permit cleaning of the equipment and adjacent area;

   v) the base of immovable equipment is adequately sealed along points of contact with the floor.

2. Equipment does not contribute to the addition of extraneous material to the drug:

ÉQUIPEMENT

ÉQUIPEMENT

C.02.005. L'équipement servant à la production d'un lot ou d'un lot de fabrication d'une drogue doit être conçu, fabriqué, entretenu, utilisé et disposé de façon

a) à permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent;

b) à empêcher la contamination de la drogue et l'introduction de toute matière étrangère à la drogue; et

c) à fonctionner selon son usage voulu.

PRINCIPE

Le but de ces exigences est de prévenir la contamination des drogues par d'autres drogues, par de la poussière et par des substances étrangères comme la rouille, des lubrifiants et des particules provenant de l'équipement.

Les problèmes de cette nature découlent souvent d'un mauvais entretien, d'une utilisation inadéquate de l'équipement, d'une surestimation de sa capacité et de l'utilisation d'appareils usés.

La disposition ordonnée de l'équipement permet le nettoyage des aires contiguës et ne nuit pas aux autres opérations de traitement. Elle réduit le va-et-vient du personnel et optimise le déplacement des matières.

INTERPRÉTATION

1. La conception, la construction et l'emplacement de l'équipement permettent le nettoyage, la désinfection et l'inspection de celui-ci:

   i) ses différents éléments, en contact avec les matières premières, les matières semi-finies ou les drogues sont accessibles ou amovibles pour les nettoyer;

   ii) les réservoirs utilisés pour le traitement des liquides et des pommades sont munis d'assemblages qui peuvent être démontés et nettoyés;

   iii) l'assemblage des filtres est conçu pour qu'ils soient faciles à démonter;

   iv) l'équipement est placé à une distance suffisante d'autre équipement et des murs pour permettre le nettoyage de l'équipement et de l'aire adjacente;

   v) la base des appareils fixes est scellée adéquatement au plancher aux points de contact.

2. L'équipement ne contribue pas à l'incorporation de matières étrangères à la drogue:

i) surfaces that come in contact with raw materials, in-process materials or drugs are smooth and made of material which is non-toxic, corrosion resistant, non-reactive to the drug being manufactured and capable of withstanding repeated cleaning or sanitizing;

ii) the design is such that the possibility of a lubricant or other maintenance material contaminating the drug is minimized;

iii) wooden equipment and equipment made of material prone to shed particles or to harbor bacteria do not come in contact or contaminate raw materials, in-process materials or drugs;

iv) chain drives and transmission gears are enclosed or properly covered;

v) tanks, hoppers and other similar manufacturing equipment are equipped with covers.

3. Equipment is operated in a manner that prevents contamination:

i) ovens, autoclaves and other similar equipment contain only one raw material, in-process material or drug at a time, unless precautions are taken to prevent contamination;

ii) equipment is not operated where contaminants may fall into the material;

iii) equipment is placed to optimize flow of material and minimize circulation of personnel.

4. Equipment is maintained in a good state of repair when in use:

i) where a potential for the contamination of the drug being produced exists, surfaces are free from cracks, peeling paint and other defects;

ii) gaskets are functional;

iii) the use of temporary devices such as tape is to be avoided;

iv) parts in contact with drugs are maintained in such a manner that drugs are produced within specifications.

i) les surfaces en contact avec les matières premières, les substances semi-finies ou les drogues sont lisses et fabriquées d'un matériel non toxique, résistant à la corrosion, non réactif à la drogue fabriquée et capable d'être soumises à des nettoyages et à des désinfections répétés;

ii) la conception du matériel est telle qu'elle minimise la possibilité qu'un lubrifiant ou que d'autres substances d'entretien contaminent la drogue;

iii) les pièces en bois et l'équipement fabriqué de toute substance susceptible de perdre des particules ou de retenir les bactéries ne viennent pas en contact avec les matières premières, les substances semi-finies ou les drogues ou ne les contaminent pas;

iv) les chaînes et les engrenages de transmission sont placés dans un espace clos ou adéquatement recouverts;

v) les réservoirs, trémies et autres appareils de fabrication semblables sont munis de couvercles.

3. L'équipement est utilisé de façon à prévenir toute contamination:

i) les fours, autoclaves et autres appareils semblables ne contiennent qu'une matière première, qu'une substance semi-finie ou qu'une drogue à la fois, à moins que des précautions ne soient prises pour prévenir la contamination;

ii) l'équipement n'est pas utilisé en des endroits où des contaminants peuvent tomber dans les matières traitées;

iii) l'équipement est disposé de façon à faciliter le déplacement des matières et à réduire le va-et-vient du personnel.

4. L'équipement est gardé en bon état lorsqu'il est utilisé:

i) s'il y a possibilité de contamination de la drogue produite, on observe sur les surfaces de l'équipement, ni peinture pelée, ni fissures, ni autres défauts;

ii) les joints sont fonctionnels;

iii) le recours à des expédients temporaires, comme l'emploi de ruban adhésif, doit être évité;

iv) les pièces en contact avec les drogues sont maintenues en bon état de façon à produire des drogues qui satisfont aux spécifications.

PERSONNEL

PERSONNEL

C.02.006. Every lot or batch of a drug shall be produced under the supervision of personnel who, having regard to the duties and responsibilities involved, have had such technical, academical and other training as the Director considers satisfactory in the interests of the health of the consumer or purchaser.

RATIONALE

People are the most important element of any pharmaceutical operation, for without the proper staff with the right attitude and the right training, it is almost impossible to produce good quality drugs.

It is essential that qualified personnel be employed to supervise the production of drugs. Operations involved in the manufacture of drugs are highly technical in nature and require constant vigilance, attention to details and a high degree of competence on the part of employees.

Inadequate training of personnel, or the absence of an appreciation of the importance of production control, often accounts for the failure of a product to meet the required standards.

INTERPRETATION

1. Individuals in charge of the manufacturing department and the quality control department:

   i) hold a university or equivalent degree in a science related to the work being carried out;

   ii) have practical experience in their responsibility area.

2. Individuals responsible for packaging operations, including control over printed packaging materials and withdrawal of bulk drugs:

   i) are persons qualified by training and experience;

   ii) are directly responsible to the person in charge of the manufacturing department or a person having the same qualifications.

Note: No distinction will be made between personnel qualified by many years of experience or by university training, if after examining the situation it is decided that the individual's extensive experience compensates for any shortcomings in academical training and that the person can be considered sufficiently qualified.

PERSONNEL

C.02.006. Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue doit être produit sous la surveillance d'un personnel qui, sur le plan des fonctions et responsabilités en cause, a reçu une formation technique, universitaire ou autre que le Directeur juge satisfaisante dans l'intérêt de la santé du consommateur ou de l'acheteur.

PRINCIPE

L'être humain constitue l'élément le plus important de toute entreprise pharmaceutique. En effet, sans un personnel adéquat ayant reçu une formation convenable et faisant preuve d'un bon comportement, il est presque impossible de produire des drogues de bonne qualité.

Il est essentiel que la surveillance de la production des drogues soit effectuée par du personnel compétent. Les opérations de fabrication des drogues sont de nature très technique et nécessitent une vigilance constante, un souci du détail et un niveau élevé de compétence de la part du personnel.

Une formation inadéquate du personnel, ou l'incompréhension de l'importance d'une production contrôlée expliquent souvent la non-conformité d'un produit aux normes requises.

INTERPRÉTATION

1. Les personnes responsables du Service de la fabrication et du Service du contrôle de la qualité:

   i) détiennent un diplôme universitaire ou de niveau équivalent, dans une science connexe au travail effectué;

   ii) possèdent l'expérience requise en relation avec leur champ de responsabilité.

2. Les personnes responsables des opérations de conditionnement, y compris le contrôle du matériel de conditionnement imprimé et le retrait des drogues en vrac:

   i) sont des personnes qualifiées par leur formation et leur expérience;

   ii) relèvent directement de la personne responsable du Service de la fabrication ou d'une personne ayant les mêmes qualités et titres.

Nota: On ne fera aucune distinction entre le personnel qualifié par un grand nombre d'années d'expérience et celui qui a une formation universitaire lorsqu'une étude de la situation démontre que l'expérience étendue de la personne en question compense pour une formation universitaire incomplète. Dans un tel cas, la personne peut être considérée comme suffisamment qualifiée.

SANITATION

SANITATION

C.02.007.(1) Every person who produces a drug shall have a written sanitation program that shall be implemented under the supervision of qualified personnel.

(2) The sanitation program referred to in subsection (1) shall include

(a) cleaning procedures for the premises where the drug is produced and for the equipment used in the production of the drug;

(b) instructions on the sanitary production of drugs and the handling of materials used in the production of drugs.

RATIONALE

Sanitation in a pharmaceutical plant influences the quality of drug products as well as employee attitude. The quality of a drug product demands that it be produced in an area that is free from environmental contamination and free from contamination with another drug.

A written sanitation program provides some assurance that levels of cleanliness of the plant are maintained and that the provisions of Sections 8 and 11 of the Food and Drugs Act are satisfied.

INTERPRETATION

1. A written sanitation program is available on the premises of every person who produces a drug.

2. The sanitation program contains procedures that outline:

i) cleaning requirements applicable to all production areas of the plant, with emphasis on manufacturing areas that require special attention;

ii) cleaning requirements applicable to processing equipment;

iii) cleaning intervals;

iv) cleaning agents, their concentration and equipment to be used;

v) outside contractor's responsibilities;

vi) disposal procedures for waste material and debris;

HYGIÈNE

HYGIÈNE

C.02.007.(1) La personne qui produit une drogue doit avoir un programme écrit d'hygiène appliqué sous la surveillance d'un personnel compétent.

(2) Le programme d'hygiène visé au paragraphe (1) doit comprendre

a) les méthodes de nettoyage des locaux et de l'équipement servant à la production de la drogue;

b) des instructions sur la production des drogues dans des conditions hygiéniques et la manutention du matériel utilisé dans cette production.

PRINCIPE

L'hygiène qui règne dans une usine pharmaceutique a une influence sur la qualité des drogues de même que sur l'attitude du personnel. Pour obtenir une drogue de bonne qualité, il faut qu'elle soit produite dans une aire non contaminée par le milieu ambiant ou par une autre drogue.

Un programme d'hygiène écrit donne une certaine assurance que le niveau de propreté de l'usine sera maintenu et que les dispositions des articles 8 et 11 de la Loi des aliments et drogues seront respectées.

INTERPRÉTATION

1. Toute personne qui produit une drogue possède dans ses locaux un programme écrit sur l'hygiène.

2. Le programme d'hygiène contient des méthodes qui décrivent:

i) les exigences de nettoyage applicables à toutes les aires de production de l'usine avec accent sur les aires de fabrication nécessitant une attention spéciale;

ii) les exigences de nettoyage applicables à l'équipement de fabrication;

iii) les intervalles de nettoyage;

iv) les agents de nettoyage, leur concentration et l'équipement à utiliser;

v) les responsabilités de tout contractant de l'extérieur;

vi) les procédés visant à disposer des déchets et des débris;

vii) pest control measures;

viii) precautions required to prevent contamination of a drug when rodenticides, insecticides and fumigation agents are used;

ix) microbial and environmental monitoring procedures and limits in areas where susceptible products are manufactured;

x) the personnel responsible for carrying out cleaning procedures.

3. The sanitation program is implemented and is effective in preventing unsanitary conditions.

4. Individuals who supervise the implementation of the sanitation program are:

i) persons qualified by training or experience;

ii) directly responsible to a person having the qualifications described under Regulation C.02.006 INTERPRETATION 1.

5. Dusty operations are segregated.

SANITATION

C.02.008.(1) Every person who produces a drug shall have, in writing, minimum requirements of health, hygienic behaviour and clothing for personnel in order to ensure the clean and sanitary production of the drug.

(2) No person who

(a) is affected with or is a carrier of a disease in a communicable form, or

(b) has an open lesion on any exposed surface of the body

shall have access to any area where a drug during any stage of its production is exposed.

RATIONALE

Employees' health, their behaviour and clothing may contribute to the contamination of the product.

Poor personal hygiene will nullify the best sanitation program and greatly increase the risk of product contamination.

INTERPRETATION

1. Minimum requirements of health are available in writing and provide for:

i) pre-employment medical examination;

vii) les mesures de lutte antiparasitaire;

viii) les précautions requises afin de prévenir la contamination d'une drogue lorsque des rongicides, des insecticides et des agents de fumigation sont utilisés;

ix) les méthodes relatives au contrôle microbien et au contrôle environnemental, y compris les limites acceptables, dans les aires où des produits vulnérables sont fabriqués;

x) le personnel responsable de l'application des méthodes de nettoyage.

3. Le programme d'hygiène est appliqué et est efficace pour prévenir les conditions non hygiéniques.

4. Les personnes qui surveillent l'application du programme d'hygiène sont:

i) des personnes qualifiées par leur formation ou leur expérience;

ii) relèvent directement d'une personne ayant les qualités et titres décrits à l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 1.

5. Les opérations poussiéreuses sont effectuées dans des endroits séparés.

HYGIÈNE

C.02.008.(1) La personne qui produit une drogue doit posséder, par écrit, des exigences minimales relatives à la santé ainsi qu'au comportement et à l'habillement du personnel afin d'assurer la production de la drogue dans des conditions hygiéniques.

(2) Il est interdit à une personne

a) atteinte ou porteuse d'une maladie transmissible, ou

b) qui présente une plaie ouverte sur une surface exposée de son corps,

d'avoir accès à une zone où est exposée une drogue à une étape quelconque de sa production.

PRINCIPE

La santé des employés, leur comportement et leurs vêtements peuvent contribuer à la contamination du produit.

Une mauvaise hygiène personnelle réduira à néant le meilleur programme d'hygiène et augmentera considérablement le risque de contamination du produit.

INTERPRÉTATION

1. Les exigences minimales relatives à la santé sont disponibles par écrit et prévoient:

i) un examen médical des employés avant leur entrée en fonction;

ii) assessment of employees' health prior to return to their place of employment following an absence due to illness involving a communicable disease;

iii) action to be taken in the event of a positive diagnosis or a case suspected of being hazardous to consumers of the products;

iv) routine supervisory check system of employees.

2. The hygiene program clearly defines clothing requirements and hygiene procedures for company personnel and visitors:

i) where a potential for the contamination of a raw material, in-process material or drug exists, individuals wear clean clothing and protective covering;

ii) eating, smoking, or any unhygienic practices are not permitted in processing areas;

iii) requirements concerning personal hygiene, with emphasis on hand hygiene are outlined and followed by employees;

iv) requirements concerning cosmetics and jewelry worn by employees are outlined and observed by employees.

ii) une évaluation de la santé des employés avant leur retour au travail à la suite d'une absence due à une maladie transmissible;

iii) les mesures à prendre dans le cas d'un diagnostic positif ou en présence d'un cas susceptible de présenter un danger pour les consommateurs des produits;

iv) un programme d'examen régulier des employés.

2. Le programme d'hygiène définit clairement les exigences relatives au vêtement ainsi que les règles d'hygiène applicables au personnel de la compagnie et aux visiteurs, notamment:

i) le port de vêtements propres et de couvre-chef de protection, lorsqu'il y a risque de contamination des matières premières, des matières en cours de fabrication ou des drogues;

ii) l'interdiction de manger, de fumer ou de se livrer à des pratiques non hygiéniques sur les lieux de traitement;

iii) les exigences décrites et à suivre relatives à l'hygiène personnelle, tout spécialement à la propreté des mains;

iv) les exigences décrites et à suivre relatives à l'utilisation des cosmétiques et au port de bijoux.

RAW MATERIAL TESTING

RAW MATERIAL TESTING

C.02.009.(1) Each lot or batch of raw material shall be tested against the specifications for that raw material prior to its use in the production of a drug.

(2) No lot or batch of raw material shall be used in the production of a drug unless that lot or batch of raw material complies with the specifications for that raw material.

(3) Notwithstanding subsection (1), water may, prior to the completion of its tests under that subsection, be used in the production of a drug.

(4) Where any property of a raw material is subject to change on storage, no lot or batch of that raw material shall be used in the production of a drug after its storage unless the raw material is retested after an appropriate interval and complies with its specifications for that property.

(5) Where the specifications referred to in subsections (1), (2) and (4) are not prescribed, they shall

(a) be in writing;

(b) be acceptable to the Director who shall take into account the specifications contained in any publication mentioned in Schedule B to the Act; and

(c) be approved by the person in charge of the quality control department.

RATIONALE

The testing of raw materials before their use has three objectives:

1. to confirm the identity of the raw material;

2. to provide assurance that the quality of the drug in dosage form will not be altered by raw material defects;

3. to obtain assurance that the raw materials have the characteristics that will provide the desired quantity or yield in a given manufacturing process.

INTERPRETATION

1. Specifications are of pharmacopoeial, or equivalent, status.

ANALYSE DES MATIÈRES PREMIÈRES

ANALYSE DES MATIÈRES PREMIÈRES

C.02.009.(1) Un lot ou un lot de fabrication d'une matière première doit être analysé en fonction des spécifications de cette matière première, avant d'être utilisé dans la production d'une drogue.

(2) Un lot ou un lot de fabrication d'une matière première ne peut être utilisé dans la production d'une drogue que s'il est conforme aux spécifications de cette matière première.

(3) Nonobstant le paragraphe (1), l'eau peut, avant la fin de l'analyse visée à ce paragraphe, être utilisée dans la production d'une drogue.

(4) Si une propriété d'une matière première est susceptible de s'altérer au cours de l'entreposage, aucun lot ni lot de fabrication de cette matière ne peut être utilisé, après avoir été entreposé, dans la production d'une drogue, à moins que la propriété n'ait été de nouveau analysée après un intervalle approprié et trouvée conforme aux spécifications établies à son égard.

(5) Si les spécifications visées aux paragraphes (1), (2) et (4) ne sont pas prescrites, elles doivent

a) être par écrit;

b) être jugées acceptables par le Directeur, qui tiendra compte des spécifications énoncées dans les publications visées à l'annexe B de la Loi; et

c) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité.

PRINCIPE

L'analyse des matières premières, avant leur utilisation, poursuit trois objectifs:

1. confirmer leur identité;

2. fournir l'assurance que la qualité de la drogue sous forme posologique ne sera pas modifiée à cause de matières premières altérées;

3. obtenir l'assurance que les matières premières possèdent les caractéristiques nécessaires pour fournir la quantité ou le rendement escomptés au cours d'une fabrication donnée.

INTERPRÉTATION

1. Les spécifications sont tirées d'une pharmacopée ou l'équivalent.

2. Where a recognized compendium (Schedule B, Food and Drugs Act) contains a specification for microbial content, that requirement is included.

3. The accuracy, and precision of test methods not of pharmacopoeial, or equivalent status are established and documented.

4. Any raw material subject to chemical or physical changes is quarantined, evaluated and appropriately tested prior to use, if held in storage for more than two years after the original analytical tests. Any raw material subject to chemical or physical change over a shorter period is evaluated before use, in accordance with the shorter period established.

RAW MATERIAL TESTING

C.02.010.(1) The testing referred to in Section C.02.009 shall be performed on a sample taken

(a) after receipt of each lot or batch of raw material on the premises of the person who compounds the raw material into dosage form; or

(b) subject to subsection (2), before receipt of each lot or batch of raw material on the premises of the person who compounds the raw material into dosage form, if

(i) that person

(A) has evidence satisfactory to the Director to demonstrate that raw materials sold to him by the vendor of that lot or batch of raw material are consistently manufactured in accordance with and consistently comply with the specifications for those raw materials, and

(B) undertakes periodic complete confirmatory testing with a frequency satisfactory to the Director, and

(ii) the raw material has not been transported or stored under conditions that may affect its compliance with the specifications for that raw material.

(2) After a lot or batch of raw material is received on the premises of the person who compounds the raw material into dosage form, the lot or batch of raw material shall be tested for identity.

RATIONALE

Regulation C.02.010(1)(b) outlines requirements that must be met if the testing is done before receipt on the premises of the person who compounds the raw material into dosage form. Positive identification of all raw materials received on the premises of the person who compounds a raw material into dosage form is also required.

2. Lorsqu'une pharmacopée reconnue (Annexe B, Loi des aliments et drogues) contient une spécification relative à la teneur microbienne, cette exigence est incluse.

3. L'exactitude et la précision des méthodes d'analyse qui ne proviennent pas d'une pharmacopée ou l'équivalent sont établies et documentées.

4. Toutes les matières premières susceptibles de subir des modifications chimiques ou physiques sont gardées en quarantaine, évaluées et soumises de nouveau à des analyses appropriées avant leur utilisation si elles ont été entreposées durant plus de deux ans après les analyses originales. Toute matière première susceptible de subir des modifications chimiques ou physiques sur une plus courte période est évaluée avant son utilisation en fonction de la période établie.

ESSAI DES MATIÈRES PREMIÈRES

C.02.010.(1) Les analyses visées à l'article C.02.009 doivent être effectuées sur un échantillon prélevé

a) après la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières dans les locaux de la personne qui transforme celles-ci en forme posologique; ou

b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou lot de fabrication de matières premières dans les locaux de la personne qui transforme celles-ci en forme posologique,

i) si cette personne

(A) prouve, à la satisfaction du Directeur, que les matières premières qui lui ont été vendues par le vendeur du lot ou du lot de fabrication sont fabriquées d'une façon constante selon les spécifications établies pour ces matières et qu'elles s'y conforment de manière constante, et

(B) effectue des analyses de vérification complètes à une fréquence satisfaisant le Directeur, et

ii) si les matières premières n'ont pas été transportées ni entreposées dans des conditions pouvant modifier leur conformité aux spécifications établies à leur égard.

(2) Chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières reçu dans les locaux de la personne qui transforme celles-ci en forme posologique, doit être soumis à une analyse d'identité.

PRINCIPE

Le règlement C.02.010(1)(b) décrit les exigences à satisfaire lorsque l'analyse est faite avant que les matières premières n'arrivent dans les locaux de la personne qui transforme les matières premières en forme posologique.

INTERPRETATION

The testing is performed on a sample taken after receipt on the premises of the person who compounds the raw material into dosage form.

Note: For tests other than identity tests, regulation C.02.010(1)(b) outlines conditions to be met, should the manufacturer, (see A.01.010(g)), importer or compounder choose to rely on the test results provided by the vendor.

In this case, five consecutive lots from the same manufacturer are tested and found to comply with the specifications. Furthermore, periodic complete testing is performed on every fifth lot received or two lots a year, whichever is greater.

If any lot is rejected, the vendor must be requalified.

Conditions of transportation and storage should also be such that they prevent alterations to the potency, purity and physical characteristics of the raw material. In order to demonstrate that these conditions have been met, standard operating procedures and records for shipping and receiving are available and contain:

— the type of packaging to be employed;

— labelling requirements;

— mode of transportation;

— seal of package;

— verification required to ensure that each package has not been tampered with and that there are no damaged containers;

— evidence that special shipping requirements have been met (e.g. refrigeration).

INTERPRÉTATION

Les analyses sont effectuées sur un échantillon prélevé après sa réception dans les locaux de la personne qui transforme la matière première en forme posologique.

Nota: Pour les analyses autres que les analyses d'identité, le règlement C.02.010(1)(b) décrit les conditions auxquelles le fabricant (voir A.01.010(g)), l'importateur ou le façonnier doit se soumettre s'il choisit de se fier aux résultats des analyses fournis par le vendeur.

Dans ce cas, cinq lots consécutifs du même fabricant sont soumis à des analyses et trouvés conformes aux spécifications. De plus, des analyses complètes sont effectuées périodiquement sur chaque cinquième lot reçu ou sur deux lots par année, suivant le nombre le plus élevé.

Si un lot quelconque est rejeté, le vendeur doit être qualifié de nouveau.

Les conditions de transport et d'entreposage doivent être telles qu'elles préviennent toute altération de la teneur, de la pureté et des caractéristiques physiques des matières premières. Afin de démontrer que ces conditions sont observées, il faut des modes de fonctionnement normalisés et des dossiers relatifs à l'expédition et à la réception qui contiennent:

— le type de conditionnement à utiliser;

— les exigences relatives à l'étiquetage;

— le mode de transport;

— la façon de sceller le contenant;

— la vérification requise pour garantir que chaque contenant n'a pas été ouvert et qu'il n'y a pas de contenants endommagés;

— les preuves que les exigences spéciales relatives à l'expédition sont observées (e.g. réfrigération).

MANUFACTURING CONTROL

MANUFACTURING CONTROL

C.02.011. Every person who produces a drug shall have written procedures, prepared by qualified personnel, that, if followed, ensure that the drug will meet the specifications for that drug and each lot or batch of that drug shall be produced in compliance with those procedures.

RATIONALE

This Regulation requires that a number of measures be taken to maintain the integrity of a drug product from the moment the various relevant raw materials enter the plant to the time the finished dosage form is released for sale. These measures seek to eliminate as many sources of error as possible so that only those drugs which have met established specifications are distributed.

INTERPRETATION

1. Written procedures are available to ensure that all raw materials and packaging materials are:

   i) identified by a lot number, receiving number or laboratory control number, and are accounted for by records;

   ii) held in quarantine and so identified until released by the quality control department;

   iii) stored in conditions that will preserve their quality;

   iv) stored in locations separated and removed from immediate manufacturing areas;

   v) adequately labelled as to identity.

2. Processing operations are covered by master formulae which are prepared by and subjected to independent checks by persons having the qualifications described under Regulation C.02.006 INTERPRETATION 1.

3. Master formulae are written to provide not less than 100% of label claim.

4. Each batch processed is effectively governed by an individually numbered manufacturing order verified by qualified personnel (see Regulation C.02.006 INTERPRETATION 1) and prepared from the master formula by such means as to prevent errors in copying or calculation. The manufacturing order is adjusted in the quantity of an active raw material whenever the assay

CONTRÔLE DE LA FABRICATION

CONTRÔLE DE LA FABRICATION

C.02.011. La personne qui produit une drogue doit posséder, par écrit, des méthodes établies par un personnel compétent qui, si suivies, garantissent que la drogue est conforme à ses spécifications et que chaque lot ou chaque lot de fabrication de cette drogue est produit selon ces méthodes.

PRINCIPE

Ce Règlement exige qu'un certain nombre de mesures soient prises pour maintenir l'intégrité d'une drogue à partir du moment où les diverses matières premières pertinentes arrivent dans l'usine jusqu'au moment où la forme posologique finie est libérée pour être vendue. Ces mesures visent à éliminer le plus grand nombre de sources d'erreurs possibles afin que seules les drogues qui répondent aux spécifications établies soient distribuées.

INTERPRÉTATION

1. Il doit exister des méthodes écrites pour que toutes les matières premières et le matériel de conditionnement soient:

   i) identifiés par un numéro de lot, un numéro de réception ou un numéro de contrôle de laboratoire et comptabilisés dans les dossiers;

   ii) gardés en quarantaine et identifiés comme tel jusqu'à ce que le service du contrôle de la qualité les libère;

   iii) entreposés dans des conditions propres à préserver leur qualité;

   iv) entreposés dans une aire distincte et à l'écart des aires de fabrication immédiates;

   v) étiquetés de façon appropriée quant à leur identité.

2. Les opérations de traitement sont assujetties à une formule-type qui doit être préparée et soumise à des vérifications indépendantes par des personnes ayant les qualités et titres décrits à l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 1.

3. Les formules-types sont établies de manière à fournir pas moins de 100% de la teneur déclarée sur l'étiquette.

4. Chaque lot de fabrication traité est régi de façon efficace par une fiche de fabrication portant son propre numéro, vérifiée par un personnel qualifié (voir l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 1) et préparée à partir de la formule-type de façon à prévenir les erreurs de transcription ou de calcul. La fiche de fabrication doit être modifiée relativement à la quantité d'une matière

value of that raw material is found to be less than 97% of the assay value on which the master formula was based.

5. In addition to other requirements, the manufacturing order specifies the following:

i) the calculated adjustments referred to in item number 4;

ii) the theoretical yield of the batch at appropriate stages of the process, the final theoretical yield, and the deviations allowed;

iii) the quality requirements at appropriate stages of the process;

iv) the name and reference to the specification for each raw material.

6. Written procedures ensure that:

i) all raw materials dispensed for processing are labelled as to identity and quantity, and where possible, grouped for each batch;

ii) each raw material added to a batch is subjected to one or more checks for identity and quantity by persons having the qualifications outlined under Regulation C.02.006 INTERPRETATION 2;

iii) as it becomes available during the process, the following information is included on or with the manufacturing order:

— the actual yield of the batch at appropriate stages of processing and the actual final yield;

— the actual results of the quality checks performed at appropriate stage of the process;

— the raw material lot number, receiving number or laboratory control number;

— confirmation by a person having the qualificatons outlined under Regulation C.02.006 INTERPRETATION 2 of each ingredient added to a batch;

— the initials of personnel performing each step of the process;

— the identification of the specific major equipment used to process the drug;

iv) batches or lots are not combined without approval of the quality control department;

v) all containers of in-process or bulk drugs are adequately labelled as to identity;

première active lorsque la valeur obtenue à l'analyse de cette matière première est inférieure à 97% de la quantité requise selon la formule-type établie.

5. Outre les autres exigences, la fiche de fabrication indique:

i) les corrections calculées mentionnées au point numéro 4;

ii) le rendement théorique d'un lot de fabrication aux étapes appropriées de traitement, le rendement théorique final et les écarts permis;

iii) les exigences de qualité aux étapes appropriées du traitement;

iv) la désignation et le renvoi à la spécification applicable pour chaque matière première.

6. Les méthodes écrites garantissent que:

i) toutes les matières premières distribuées pour le traitement sont étiquetées pour en indiquer l'identité et la quantité et, dans la mesure du possible, groupées pour chaque lot de fabrication;

ii) chaque matière première ajoutée à un lot de fabrication est vérifiée une ou plusieurs fois pour l'identité et la quantité, par des personnes ayant les qualités et titres mentionnés à l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 2;

iii) à mesure qu'ils deviennent disponibles au cours du traitement, les renseignements suivants doivent être inclus dans les fiches de fabrication ou doivent les accompagner:

— le rendement réel d'un lot de fabrication aux étapes appropriées du traitement, et le rendement réel final;

— les résultats réels des vérifications de la qualité effectuées aux étapes appropriées du traitement;

— les numéros de lot, de réception ou de contrôle de laboratoire de la matière première;

— la confirmation par une personne ayant les qualités et titres mentionnés à l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 2, de l'addition de chaque ingrédient au lot de fabrication;

— les initiales des personnes qui exécutent chaque étape du traitement;

— l'identification de l'équipement spécifique principal utilisé pour traiter la drogue;

iv) les lots ou les lots de fabrication ne sont pas combinés sans l'autorisation du service du contrôle de la qualité;

v) tous les contenants de drogues semi-finies ou en vrac sont convenablement étiquetés en regard de l'identité;

vi) all bulk drugs received or processed are accounted for and held in quarantine until released by the quality control department;

vii) bulk drugs and in-process drugs are stored and transported under conditions designated by the quality control department to preserve their quality and safety;

viii) all measuring devices are regularly checked for accuracy, and records maintained;

ix) equipment is located so that manufacturing operations undertaken in a common area are compatible.

7. Written procedures ensure that printed packaging materials are:

i) stored in a limited access area;

ii) restricted to designated personnel;

iii) supervised by persons having the qualifications outlined under Regulation C.02.006 INTERPRETATION 2;

iv) withdrawn against a packaging order;

v) issued and checked by persons having the qualifications outlined under Regulation C.02.006 INTERPRETATION 2;

vi) identified in such a way as to be readily distinguishable during the packaging operation.

8. All packaging operations including affixing labels to containers are performed according to comprehensive and detailed written operating procedures or specifications, which shall include the identification of equipment used to package the drug, the adequate separation of packaging lines packaging different drugs and disposal procedures for unused printed packaging materials. Packaging orders are individually numbered.

9. Written instructions also ensure that:

i) the initials of personnel supervising the packaging operations and withdrawal of bulk drugs are recorded on the packaging order;

ii) every package of a drug is identified by a lot number;

iii) all finished products are held in quarantine and so identified until released by the quality control department;

iv) finished products are stored and transported under conditions specified by the quality control department to preserve their quality and safety;

vi) toutes les drogues en vrac reçues ou traitées sont comptabilisées et gardées en quarantaine jusqu'à ce que le service du contrôle de la qualité les libère;

vii) les drogues en vrac et semi-finies sont entreposées et transportées conformément aux conditions prescrites par le service du contrôle de la qualité, afin d'en préserver la qualité et l'innocuité;

viii) tous les instruments de mesure sont vérifiés régulièrement afin d'en établir l'exactitude, et les dossiers correspondants sont tenus;

ix) l'équipement est disposé de façon à ce que les opérations de fabrication ayant lieu dans une aire commune soient compatibles.

7. Les méthodes écrites garantissent que le matériel de conditionnement imprimé est:

i) entreposé dans une aire à accès restreint;

ii) accessible uniquement au personnel désigné;

iii) surveillé par des personnes ayant les qualités et titres mentionnés à l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 2;

iv) retiré de l'aire à accès restreint sur présentation d'une fiche de conditionnement;

v) émis et vérifié par des personnes ayant les qualités et titres mentionnés à l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 2;

vi) identifié de façon à être facilement reconnaissable pendant l'opération de conditionnement.

8. Toutes les opérations de conditionnement, y compris la pose des étiquettes sur les contenants sont exécutées conformément à des spécifications ou à des méthodes écrites, complètes et détaillées, y compris l'identification de l'équipement utilisé pour conditionner la drogue, la séparation convenable des chaînes de conditionnement où l'on procède au conditionnement de drogues différentes, et la façon de disposer du matériel de conditionnement imprimé non utilisé. Les fiches de conditionnement sont numérotées individuellement.

9. Des instructions écrites garantissent également que:

i) les initiales du personnel qui surveille les opérations de conditionnement et les quantités de drogues en vrac sorties de l'entrepôt figurent sur la fiche de conditionnement;

ii) chaque contenant d'une drogue est identifié par un numéro de lot;

iii) tous les produits finis sont gardés en quarantaine et identifiés comme tels jusqu'à leur libération par le service du contrôle de la qualité;

iv) les produits finis sont entreposés et transportés dans les conditions prescrites par le service du contrôle de la qualité afin d'en préserver la qualité et l'innocuité;

v) used and unused printed packaging materials are accounted for;

vi) equipment is located so that packaging operations undertaken in a common area are compatible.

MANUFACTURING CONTROL

C.02.012. Every manufacturer and importer of a drug shall maintain

(a) a system of control that permits complete and rapid recall of any lot or batch of the drug that is on the market;

(b) a program of self-inspection; and

(c) a system designed to ensure that any lot or batch of the drug produced on premises other than his own is produced in accordance with the requirements of this Division.

RATIONALE

The purpose of a recall is to remove from the market a drug product that represents an undue hazard.

Drugs which have left the premises of a manufacturer and importer can be found in a variety of locations. Depending on the severity of the hazard, it may be necessary to recall a product to one level or another. Manufacturers and importers are expected to be able to recall at any level.

This Regulation also requires manufacturers and importers to maintain a program of self inspection. The purpose of the self inspection program is to detect and to correct any weakness in the quality assurance system of the company. For drugs produced on premises other than their own, a system is required to ensure that the requirements of this Division are met.

INTERPRETATION

1. A recall system is in place which ensures that:

i) any action taken to recall a product suspected or known to be defective is prompt and in accordance with a pre-determined plan. The procedures to be followed are in writing and known to all who may be concerned;

ii) person or persons responsible to initiate and coordinate all recall activities are identified;

iii) the recall procedure is capable of being put into operation at any time, during and outside normal working hours;

iv) the recall procedure outlines the means of notifying and implementing a recall and of deciding its extent;

v) le matériel de conditionnement imprimé utilisé et non utilisé fait l'objet d'une comptabilité;

vi) l'équipement est disposé de façon à ce que les opérations de conditionnement entreprises dans une aire commune soient compatibles.

CONTRÔLE DE LA FABRICATION

C.02.012. Le fabricant et l'importateur d'une drogue doivent tenir

a) un système de contrôle qui permet le retrait rapide et complet de tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue qui se trouve sur le marché;

b) un programme d'auto-inspection; et

c) un système visant à garantir que tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue qui est produit dans des locaux autres que les siens, est produit conformément aux exigences du présent titre.

PRINCIPE

Le retrait a pour but de retirer du marché une drogue qui représente un risque indu.

Les drogues qui ont quitté les locaux d'un fabricant et d'un importateur peuvent se retrouver dans une variété d'endroits. Selon la gravité du danger, il peut être nécessaire de retirer un produit du marché à un niveau ou à un autre. Les fabricants et les importateurs doivent pouvoir le faire à n'importe quel niveau.

Ce règlement exige aussi que les fabricants et les importateurs aient un programme d'auto-inspection. Le programme d'auto-inspection a pour but de déceler et de corriger toute faiblesse du système d'assurance de la qualité de la société. Un système doit permettre de vérifier que les drogues produites ailleurs que dans l'usine de cette société satisfont aux exigences du présent titre.

INTERPRÉTATION

1. Un système de retrait du marché en vigueur assure que:

i) toute mesure prise pour retirer du marché un produit soupçonné d'être défectueux ou reconnu comme tel, s'applique sans délai et conformément à un plan prédéterminé. Les procédures à suivre sont écrites et connues de tous ceux que cela concerne;

ii) la personne ou les personnes responsables d'entreprendre et de coordonner toutes les activités de retrait du marché sont identifiées;

iii) la procédure de retrait peut être amorcée n'importe quand, pendant les heures normales de travail et en dehors de ces heures;

iv) la procédure de retrait décrit les moyens à utiliser pour avertir et appliquer un retrait du marché et décider de sa portée;

v) account is taken of any products in transit and any samples distributed when the recall is initiated;

vi) the progress and efficacy of a recall is assessed at intervals;

vii) provisions are made for the handling and disposition of recalled drugs;

viii) the Health Protection Branch is notified of the recall.

2. A self inspection program appropriate to the type of operations of the company, in respect to drugs, ensures compliance with Division 2 of the Food and Drug Regulations:

i) a comprehensive written procedure is available and describes the functions of the self-inspection program;

ii) the program of a manufacturer engaged in processing a drug from raw material through to the drug in dosage form addresses itself to all aspects of the operation. Where manufacturers are engaged only in packaging and/or distributing drugs produced by another manufacturer, the written program covers only those aspects of the operations over which the manufacturer exercises control on his premises;

iii) periodic self-inspections are carried out;

iv) written reports of the findings of the inspection are prepared. (See C.02.024(1));

v) written reports of the corrective action taken are available.

3. A system is maintained to demonstrate that any lot or batch of drug produced on premises other than the manufacturer's or importer's is produced in accordance with the requirements of Division 2 of the Food and Drug Regulations.

A manufacturer or importer may determine the compliance of its suppliers in many ways. The most suitable is an actual inspection of the supplier and a report of the findings.

Inspections are not always feasible when contract manufacturers are in remote locations or other countries. In these cases, alternate methods of assessment could include receipt of copies of inspection reports from the health authority responsible for the inspection of the contract manufacturer, documentation on the contract manufacturer's operation, such as Master File or Import Drug Submission, inspection reports from corporate multinational self-inspection teams, or some evidence that the standards of manufacture and control employed by the contract manufacturer are identical in each country where the firm operates.

v) l'on tient compte de tout produit en transit et de tout échantillon distribué lorsque le retrait du marché est amorcé;

vi) le cheminement et l'efficacité d'un retrait du marché sont évalués à certains intervalles;

vii) des dispositions sont prises quant à la manutention et à la façon de disposer des drogues retirées du marché;

viii) la Direction générale de la protection de la santé est prévenue du retrait du marché.

2. Un programme d'auto-inspection adapté au type d'opérations de la société, en ce qui a trait aux drogues, voit à ce que la société se conforme au titre 2 sur les Bonnes pratiques de fabrication des Règlements des aliments et drogues:

i) il existe un document écrit détaillant les objectifs du programme d'auto-inspection;

ii) le programme d'auto-inspection d'un fabricant traite de tous les aspects des opérations relatives à la fabrication d'une drogue depuis les matières premières jusqu'à la forme posologique. Dans le cas des fabricants et des importateurs qui se limitent au conditionnement ou à la distribution des drogues produites par un autre fabricant, le programme ne porte que sur les aspects des opérations sur lesquelles ils exercent un contrôle dans leurs locaux;

iii) des auto-inspections sont effectuées périodiquement;

iv) des rapports écrits portant sur les résultats de l'inspection sont rédigés (voir C.02.024(1));

v) des rapports écrits sur les mesures correctives prises sont disponibles.

3. Un système est établi pour prouver que tout lot ou tout lot de fabrication d'une drogue produite dans des locaux autres que ceux du fabricant ou de l'importateur, a été fabriqué conformément aux exigences de ce titre.

Un fabricant ou un importateur peut vérifier de plusieurs façons si ses fournisseurs se conforment à ce titre. La plus appropriée consiste à effectuer l'inspection des locaux du fournisseur et à émettre un rapport.

Les inspections ne sont pas toujours possibles lorsque les façonniers sont situés dans des régions éloignées ou dans d'autres pays. Dans ces cas, d'autres méthodes d'évaluation sont possibles, par exemple, la réception des copies des rapports d'inspection de l'autorité nationale responsable de l'inspection du façonnier, de la documentation sur l'opération du façonnier par exemple, la formule-type ou la présentation de drogue importée, les rapports d'inspection des équipes d'auto-inspection de compagnies multinationales ou encore des preuves démontrant que les normes de fabrication et de contrôle employées par le façonnier sont identiques dans tous les pays où la compagnie opère.

QUALITY CONTROL DEPARTMENT

QUALITY CONTROL DEPARTMENT

C.02.013.(1) Every manufacturer and importer shall have on his premises a quality control department that is supervised by personnel described in section C.02.006.

(2) The quality control department referred to in subsection (1) shall be a distinct organizational unit that functions and reports to management independently of any other functional unit, including the manufacturing, processing, packaging or sales unit.

RATIONALE

Although manufacturing and quality control personnel share a common goal of assuring that high quality drugs are produced, their interests may sometimes conflict in the short run as decisions are made that will affect a company's output. For this reason, an objective and accountable quality control process can be achieved most effectively by establishing an independent quality control department.

The rationale for the requirement that the quality control department be supervised by qualified personnel is outlined under Section C.02.006.

INTERPRETATION

1. A person responsible for making decisions concerning quality control requirements is on site at the manufacturer and importer.

2. The quality control department has true and effective access to equipment and facilities for inspecting and testing, having regard to the nature of the products produced.

QUALITY CONTROL DEPARTMENT

C.02.014.(1) No lot or batch of drug shall be made available for sale unless the sale of that lot or batch is approved by the person in charge of the quality control department.

(2) A drug that is returned to the manufacturer or importer thereof shall not be made available for further sale unless the sale of that drug is approved by the person in charge of the quality control department.

(3) No lot or batch of raw material or of packaging material shall be used in the production of a drug, unless that material is approved for that use by the person in charge of the quality control department.

(4) No lot or batch of a drug shall be reprocessed

SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

C.02.013(1) Le fabricant et l'importateur d'une drogue doivent avoir sur place un service du contrôle de la qualité placé sous la surveillance du personnel visé à l'article C.02.006.

(2) Le service du contrôle de la qualité visé au paragraphe (1) doit être un service organisationnel distinct, relevant de la direction et fonctionnant indépendamment des autres services fonctionnels, y compris les services de fabrication, de traitement, de conditionnement ou des ventes.

PRINCIPE

Même si le personnel de la fabrication et celui du contrôle de la qualité poursuivent le même objectif, soit d'assurer la production de drogues de haute qualité, leurs intérêts peuvent parfois entrer temporairement en conflit lorsque des décisions sont prises qui influeront sur le rendement d'une société. Pour cette raison, si l'on veut assurer l'objectivité et l'imputabilité du processus de contrôle de la qualité, il faut un service indépendant du contrôle de la qualité.

Le principe voulant que le service du contrôle de la qualité soit sous la responsabilité d'un personnel qualifié est exposé au Règlement C.02.006.

INTERPRÉTATION

1. Il y a sur place, chez le fabricant et l'importateur, une personne responsable de prendre les décisions relatives aux exigences du contrôle de la qualité.

2. Le service du contrôle de la qualité a véritablement accès à l'équipement de laboratoire et aux locaux requis pour procéder à des inspections et des analyses, compte tenu de la nature des produits fabriqués.

SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

C.02.014.(1) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue ne peut être mis en vente sans l'approbation du responsable du service du contrôle de la qualité.

(2) Une drogue retournée au fabricant ou à l'importateur ne peut être remise en vente sans l'approbation du responsable du service du contrôle de la qualité.

(3) Un lot ou un lot de fabrication de matières premières ou de matériel de conditionnement ne peut être utilisé dans la production d'une drogue sans l'approbation du responsable du service du contrôle de la qualité.

(4) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue ne

without the approval of the person in charge of the quality control department.

RATIONALE

The responsibility for the approval of all raw materials, packaging materials and finished products is vested in the quality control department. It is very important that adequate controls be exercised by this department in order to guarantee the quality of the end product.

To maintain this level of quality, it is also important to examine all returned drugs and to give special attention to reprocessed drugs.

INTERPRETATION

1. All decisions made by the quality control department pursuant to Regulation C.02.014 are attested to by the signature of the head of the quality control department or an authorized alternate and dated.

2. Raw materials, packaging materials, drugs in dosage form and returned drugs are effectively quarantined until released by the quality control department.

3. The reprocessing of any lot or batch of drug is approved by the quality control department. Attention is given to the stability evaluation of the reprocessed drug.

QUALITY CONTROL DEPARTMENT

C.02.015.(1) All production and transportation methods and procedures that may affect the quality of a drug shall be examined and concurred in by the person in charge of the quality control department prior to their implementation.

(2) The person in charge of the control department shall cause to be investigated every complaint on quality that is received and cause corrective action to be taken where necessary.

(3) The person in charge of the quality control department shall cause all tests or examinations required pursuant to this Division to be performed by a competent laboratory.

RATIONALE

Production procedures should be examined independently by the quality control department. Matters such as dosage, chemical and physical compatibility should be assessed.

Suitable systems should be provided to investigate every complaint on quality that is received. Useful information can often be obtained from these investigations. Problems of physical, chemical or biological nature are often identified when complaints are evaluated by competent personnel.

peut être traité de nouveau sans l'approbation du responsable du service du contrôle de la qualité.

PRINCIPE

Le service du contrôle de la qualité a la responsabilité d'approuver toutes les matières premières, tout le matériel de conditionnement et tous les produits finis. Il est très important que ce service effectue des contrôles adéquats de manière à garantir la qualité du produit final.

Pour maintenir ce niveau de qualité, il est également important d'examiner toutes les drogues retournées et d'accorder une attention spéciale aux drogues qui ont fait l'objet d'un nouveau traitement.

INTERPRÉTATION

1. Toutes les décisions prises par le service du contrôle de la qualité conformément au Règlement C.02.014 sont authentifiées par la signature du chef du service du contrôle de la qualité ou d'une personne autorisée et sont datées.

2. Les matières premières, le matériel de conditionnement, les drogues sous forme posologique et les drogues retournées sont soigneusement gardés en quarantaine jusqu'à ce que le service du contrôle de la qualité en autorise le débit.

3. Tout nouveau traitement d'un lot ou d'un lot de fabrication d'une drogue est approuvé par le service du contrôle de la qualité. Une attention particulière est accordée à l'évaluation de la stabilité d'une drogue qui a été traitée de nouveau.

SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

C.02.015.(1) Les méthodes de production et de transport pouvant affecter la qualité d'une drogue doivent être examinées et approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité avant d'être appliquées.

(2) Le responsable du service du contrôle de la qualité doit s'assurer que chaque plainte reçue au sujet de la qualité est étudiée et que les mesures correctives nécessaires sont prises.

(3) Le responsable du service du contrôle de la qualité doit s'assurer que les analyses et les examens exigés dans le présent titre sont effectués par un laboratoire compétent.

PRINCIPE

Les méthodes de production doivent être examinées indépendamment par le service du contrôle de la qualité. Des questions comme la posologie, la compatibilité chimique et physique doivent être évaluées.

Des mécanismes adéquats doivent être établis pour procéder à une enquête sur toute plainte reçue relative à la qualité d'une drogue. Ces enquêtes peuvent fournir des renseignements utiles. Lorsque les plaintes sont évaluées par du personnel compétent, des problèmes de nature phvsique, chimique ou biologique sont souvent décelés.

This Regulation requires that all raw materials, packaging materials and finished products tests be carried out by a competent laboratory thus providing an assurance that test results are genuine and accurate.

INTERPRETATION

1. All decisions made by the quality control department pursuant to Regulation C.02.015 are attested to by the signature of the head of the quality control department or an authorized alternate and dated.

2. The tests are performed by a competent laboratory:

   i) laboratory facilities are designed, equipped and maintained to suit the testing and approval (or rejection) of raw materials, packaging materials and drugs;

   ii) the individual in charge of the laboratory is an experienced university graduate holding a degree in a science related to the work being carried out and, has some practical experience in his responsibility area or reports to a person having these qualifications (see Regulation C.02.006 INTERPRETATION 1);

   iii) laboratory staff are sufficient in number and are qualified to carry out the work they undertake;

   iv) equipment is serviced and calibrated (when appropriate) at suitable intervals and records are kept;

   v) suitable arrangements are made for protecting sensitive apparatus (e.g. against humidity, temperature, vibration).

Ce règlement exige que toutes les analyses pratiquées sur les matières premières et les produits finis soient effectuées par un laboratoire compétent afin d'obtenir l'assurance que les résultats sont authentiques et exacts.

INTERPRÉTATION

1. Toutes les décisions prises par le service du contrôle de la qualité conformément au Règlement C.02.015 sont authentifiées par la signature d'attestation du chef du service du contrôle de la qualité ou d'une autre personne autorisée et sont datées.

2. Les analyses sont effectuées par un laboratoire compétent:

   i) les laboratoires sont conçus, équipés et entretenus pour répondre aux besoins de l'analyse et de l'approbation (ou du rejet) des matières premières, du matériel de conditionnement et des drogues;

   ii) la personne responsable du laboratoire est un diplômé universitaire expérimenté, détenteur d'un diplôme dans une science reliée au travail effectué et possédant une expérience pratique dans le domaine de sa responsabilité ou qui relève d'une personne ayant ces qualités et titres (voir l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 1);

   iii) le personnel du laboratoire est en nombre suffisant et qualifié pour effectuer le travail qu'il entreprend;

   iv) les appareils sont réparés et étalonnés (s'il y a lieu) à des intervalles convenables et les dossiers correspondants sont conservés;

   v) des dispositions appropriées sont prises pour protéger les appareils sensibles (par exemple contre l'humidité, la température, les vibrations).

PACKAGING MATERIAL TESTING

PACKAGING MATERIAL TESTING

C.02.016.(1) Each lot or batch of packaging material shall, prior to its use in the packaging of a drug, be examined or tested against the specifications for that packaging material.

(2) No lot or batch of packaging material shall be used in the packaging of a drug unless the lot or batch of packaging material complies with the specifications for that packaging material.

(3) The specifications referred to in subsections (1) and (2) shall

(a) be in writing;

(b) be acceptable to the Director who shall take into account the specifications contained in any publication mentioned in Schedule B to the Act; and

(c) be approved by the person in charge of the quality control department.

RATIONALE

Packaging materials are required to be tested or examined prior to their use in a packaging operation to ensure that materials of acceptable quality are used in the packaging of drugs.

Unless conditions outlined in Regulation C.02.017 are met, packaging materials must be examined or tested after receipt on the premises of the person who packages the drug, according to procedures analogous to those applying to raw materials.

INTERPRETATION

1. Where applicable, specifications are of pharmacopoeial or equivalent status.

2. The adequacy of test or examination methods not of pharmacopoeial or equivalent status is established and documented.

PACKAGING MATERIAL TESTING

C.02.017.(1) The examination or testing referred to in section C.02.016 shall be performed on a sample taken

(a) after receipt of each lot or batch of packaging material on the premises of the person who packages a drug; or

ANALYSE DU MATÉRIEL DE CONDITIONNEMENT

ANALYSE DU MATÉRIEL DE CONDITIONNEMENT

C.02.016.(1) Un lot ou un lot de fabrication de matériel de conditionnement doit, avant d'être utilisé pour le conditionnement d'une drogue, faire l'objet d'examens ou d'analyses en fonction des spécifications établies pour ce matériel.

(2) Un lot ou un lot de fabrication de matériel de conditionnement ne peut être utilisé pour le conditionnement d'une drogue que s'il est conforme aux spécifications établies pour ce matériel.

(3) Les spécifications visées aux paragraphes (1) et (2) doivent

a) être par écrit;

b) être jugées acceptables par le Directeur, qui tiendra compte des spécifications prévues dans les publications visées à l'annexe B de la Loi; et

c) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité.

PRINCIPE

Le matériel de conditionnement doit faire l'objet d'examens ou d'analyses avant d'être utilisé au cours d'une opération de conditionnement afin de s'assurer que du matériel de qualité acceptable est utilisé pour le conditionnement des drogues.

À moins que les conditions décrites au Règlement C.02.017 soient remplies, le matériel de conditionnement doit être examiné ou analysé dès sa réception dans les locaux de la personne qui conditionne la drogue, conformément à des méthodes analogues à celles qui s'appliquent aux matières premières.

INTERPRÉTATION

1. S'il y a lieu, les spécifications sont tirées d'une pharmacopée ou l'équivalent.

2. La justesse des analyses ou des méthodes d'examen autres que celles d'une pharmacopée ou son équivalent est établie et documentée.

ANALYSE DU MATÉRIEL DE CONDITIONNEMENT

C.02.017.(1) Les examens ou les analyses visés à l'article C.02.016 doivent être effectués sur un échantillon prélevé

a) après la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matériel de conditionnement dans les locaux de la personne qui conditionne une drogue, ou

(b) subject to subsection (2), before receipt of each lot or batch of packaging material on the premises of the person who packages a drug, if

(i) that person

(A) has evidence satisfactory to the Director to demonstrate that packaging materials sold to him by the vendor of that lot or batch of packaging material are consistently manufactured in accordance with and consistently comply with the specifications for those packaging materials, and

(B) undertakes periodic complete confirmatory examination or testing with a frequency satisfactory to the Director,

(ii) the packaging material has not been transported or stored under conditions that may affect its compliance with the specifications for that packaging material.

(2) After a lot or batch of packaging material is received on the premises of the person who packages a drug,

(a) the lot or batch of the packaging material shall be examined or tested for identity; and

(b) the labels shall be examined or tested in order to ensure that they comply with the specifications for those labels.

RATIONALE

See Regulation C.02.010

INTERPRETATION

The testing or examination is performed on a sample taken after the receipt on the premises of the person who packages the drug. Packaging operations also include affixing labels to containers.

Note: For verifications other than identity testing or examining, Regulation C.02.017(1)(b) outlines conditions to be met if the person who packages the drug chooses to rely on test or examination results provided by the vendor.

In this case, five consecutive lots from the same manufacturer are tested or examined and found to comply with the specifications. Furthermore, periodic complete testing or examination is performed on every fifth lot received or two lots a year whichever is greater.

If any lot is rejected, the vendor must be requalified.

b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matériel de conditionnement dans les locaux de la personne qui conditionne une drogue:

i) si cette personne

(A) prouve, à la satisfaction du Directeur, que le matériel de conditionnement qui lui a été vendu par le vendeur du lot ou du lot de fabrication est fabriqué d'une façon constante selon les spécifications établies pour ce matériel et qu'il s'y conforme de manière constante, et

(B) effectue des examens ou des analyses de vérification complets à une fréquence satisfaisant le Directeur, et

ii) si le matériel de conditionnement n'a pas été transporté ni entreposé dans des conditions pouvant modifier sa conformité aux spécifications établies à son égard.

(2) Sur réception d'un lot ou d'un lot de fabrication de matériel de conditionnement dans les locaux de la personne qui conditionne la drogue,

a) le lot ou le lot de fabrication du matériel de conditionnement doit être soumis à un examen ou à une analyse d'identité; et

b) les étiquettes doivent être examinées ou analysées pour assurer leur conformité aux spécifications établies à leur égard.

PRINCIPE

Voir le Règlement C.02.010

INTERPRÉTATION

L'analyse ou l'examen est effectué sur un échantillon prélevé dès la réception du matériel de conditionnement dans les locaux de la personne qui conditionne la drogue. Les opérations de conditionnement comprennent également l'apposition des étiquettes sur les contenants.

Nota: Pour les vérifications autres que l'analyse ou l'examen d'identité, le Règlement C.02.017(1)(b) décrit les conditions à remplir si la personne qui conditionne la drogue décide de se fier aux résultats d'analyse ou d'examen fournis par le vendeur.

Dans ce cas, cinq lots consécutifs du même fabricant sont soumis à des analyses ou examinés et trouvés conformes aux spécifications. De plus, des essais complets sont effectués périodiquement sur chaque cinquième lot reçu ou sur deux lots au cours d'une année, suivant le nombre le plus élevé.

Si un lot est rejeté, le vendeur doit être qualifié de nouveau.

Conditions of transportation and storage should also be such that they prevent alterations of the characteristics of the packaging material. In order to demonstrate that these conditions have been met, standard operating procedures and records are available and contain:

— the type of packaging to be employed;

— labelling requirements;

— mode of transportation;

— seal of package;

— verification required to ensure that the package has not been tampered with and that there are no damaged containers.

Les conditions de transport et d'entreposage devraient être telles qu'elles préviennent toute altération des caractéristiques du matériel de conditionnement. Afin de démontrer la conformité à ces conditions, des modes opératoires normalisés et des dossiers sont disponibles et indiquent:

— le type de conditionnement à utiliser;

— les exigences relatives à l'étiquetage;

— les conditions de transport;

— la façon de sceller le contenant;

— la vérification requise pour s'assurer que les contenants n'ont pas été ouverts et qu'il n'y a pas de contenants endommagés.

FINISHED PRODUCT TESTING

FINISHED PRODUCT TESTING

C.02.018.(1) Each lot or batch of a drug shall, prior to its availability for sale, be tested against the specifications for that drug.

(2) No lot or batch of a drug shall be available for sale unless it complies with the specifications for that drug.

(3) The specifications referred to in subsections (1) and (2) shall

(a) be in writing;

(b) be approved by the person in charge of the quality control department; and

(c) comply with the Act and these Regulations.

RATIONALE

Because of the limitations of sampling methodology, finished product tests complement the controls employed during the manufacturing process. It is at this stage that drugs are either accepted or rejected. For these reasons, it is the responsibility of each manufacturer to use adequate specifications and test methods that will ensure that each drug sold is safe and meets the standard under which it is represented.

INTERPRETATION

1. The written specification contains a description of the drug in dosage form which includes all properties and qualities including identity, purity and potency that are relevant to the manufacture and use of the drug, together with tolerances, a description of all tests or analyses used to determine those properties and qualities, in sufficient detail to permit performance by qualified personnel and the name or identification mark that will be employed for each distinct product throughout the processing operation.

2. Specifications are of pharmacopoeial or equivalent status.

3. Where a recognized compendium (Schedule B, Food and Drugs Act) contains a specification for microbial content, that requirement is included.

4. The accuracy and precision of test methods not of pharmacopoeial or equivalent status are established and documented.

ANALYSE DU PRODUIT FINI

ANALYSE DU PRODUIT FINI

C.02.018.(1) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue doit, avant sa mise en vente, être analysé en fonction des spécifications établies pour cette drogue.

(2) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue ne peut être mis en vente que s'il est conforme aux spécifications établies pour cette drogue.

(3) Les spécifications visées aux paragraphes (1) et (2) doivent

a) être par écrit;

b) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité; et

c) être conformes à la Loi et au présent Règlement.

PRINCIPE

À cause des limites de la méthode d'échantillonnage, l'analyse du produit fini est complémentaire aux contrôles employés au cours du processus de fabrication. C'est à ce stade que les produits sont acceptés ou rejetés. Pour ces raisons, il incombe à chaque fabricant d'utiliser des spécifications et des méthodes adéquates d'analyse qui garantiront que chaque drogue vendue est sûre et satisfait à la norme sous laquelle elle est représentée.

INTERPRÉTATION

1. La spécification écrite contient une description de la drogue sous forme posologique qui donne toutes les propriétés et qualités, y compris l'identité, la pureté et la teneur, pertinentes à la fabrication et à l'utilisation de la drogue ainsi que les niveaux de tolérance, une description de toutes les analyses ou épreuves utilisées pour déterminer ces propriétés et qualités, d'une façon suffisamment détaillée pour en permettre l'exécution par du personnel qualifié ainsi que le nom ou la marque d'identification qui sera employé pour chaque produit distinct au cours de l'opération de traitement.

2. Les spécifications sont tirées d'une pharmacopée ou l'équivalent.

3. Lorsqu'une pharmacopée reconnue (Annexe B — Loi des aliments et drogues) contient une spécification relative à la teneur microbienne, cette exigence est incluse.

4. L'exactitude et la précision des méthodes d'analyse qui ne proviennent pas d'une pharmacopée ou l'équivalent sont établies et documentées.

FINISHED PRODUCT TESTING

C.02.019.(1) The testing referred to in section C.02.018 shall be performed on a sample taken

(a) after receipt of each lot or batch of the drug on the premises in Canada of the manufacturer or importer of the drug; or

(b) subject to subsection (2), before receipt of each lot or batch of the drug on the premises described in paragraph (a), if

(i) the manufacturer or importer

(A) has evidence satisfactory to the Director to demonstrate that drugs sold to him by the vendor of that lot or batch of the drug are consistently manufactured in accordance with and consistently comply with the specifications for those drugs, and

(B) undertakes periodic complete confirmatory testing with a frequency satisfactory to the Director, and

(ii) the drug has not been transported or stored under conditions that may affect its compliance with the specifications for that drug.

(2) After a lot or batch of a drug is received on the premises in Canada of the manufacturer or importer of the drug, the lot or batch of the drug shall be tested for identity, and that identity shall be confirmed after the lot or batch is packaged.

RATIONALE

Regulation C.02.019(1)(b) outlines requirements that must be met if the testing is done before receipt on the premises of the manufacturer (see A.01.010(g)) or importer (see C.02.002) of the drug.

Positive identification of each incoming lot or batch in a shipment of a drug is also required to ensure that no drug is sold unless its identity has been confirmed on a sample taken after receipt on the premises of the manufacturer or importer.

INTERPRETATION

Testing is performed on a sample taken after receipt on the premises of the manufacturer (see A.01.010(g)) or importer (see C.02.001) of the drug.

Note: For tests other than identity tests, Regulation C.02.019(1)(b) outlines conditions to be met, should the manufacturer or importer choose to rely on test results provided by the vendor.

ANALYSE DES PRODUITS FINIS

C.02.019.(1) Les analyses visées à l'article C.02.018 doivent être effectuées sur un échantillon prélevé

a) après la réception au Canada de chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue dans les locaux du fabricant ou de l'importateur de la drogue; ou

b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue dans les locaux visés à l'alinéa a),

i) si le fabricant ou l'importateur

(A) prouve, à la satisfaction du Directeur, que la drogue qui lui a été vendue par le vendeur du lot ou du lot de fabrication a été fabriquée d'une façon constante selon les spécifications établies pour cette drogue et qu'elle s'y conforme de manière constante, et

(B) effectue des analyses de vérification complètes à une fréquence satisfaisant le Directeur, et

ii) si la drogue n'a pas été transportée ni entreposée dans des conditions pouvant modifier sa conformité aux spécifications établies à son égard.

(2) Chaque lot ou chaque lot de fabrication d'une drogue reçu au Canada dans les locaux du fabricant ou de l'importateur doit être soumis à une analyse d'identité, celle-ci devant être confirmée après le conditionnement du lot ou du lot de fabrication.

PRINCIPE

Le Règlement C.02.019(1)(b) décrit les exigences à rencontrer si les analyses sont effectuées avant que les produits finis n'arrivent dans les locaux du fabricant (voir A.01.010(g)) ou de l'importateur (voir C.02.002) de la drogue.

L'identification positive de chaque lot ou de chaque lot de fabrication reçu faisant partie d'une expédition d'une drogue est aussi requise pour s'assurer qu'aucune drogue ne soit vendue avant que son identité n'ait été confirmée sur un échantillon prélevé lors de sa réception dans les locaux du fabricant ou de l'importateur.

INTERPRÉTATION

Les analyses sont effectuées sur un échantillon prélevé après réception de la drogue dans les locaux du fabricant (voir A.01.010(g)) ou de l'importateur (voir C.02.001) de ladite drogue.

Nota: Pour les analyses autres que les analyses d'identité, le Règlement C.02.019(1)(b) décrit les conditions à remplir si le fabricant ou l'importateur décide de se fier aux résultats d'analyse fournis par le vendeur.

In this case, five consecutive lots from the same manufacturer are tested and found to comply with the specifications. Furthermore, periodic complete testing is performed on every fifth lot received or two lots a year, whichever is greater.

If any lot is rejected, the vendor must be requalified.

Conditions of transportation and storage should also be such that they prevent alterations to the potency, purity and physical characteristics of the drug. In order to demonstrate that these conditions have been met, standard operating procedures and records for shipping and receiving are available and contain:

— the type of packaging to be employed;

— labelling requirements;

— mode of transportation;

— sealing precautions;

— verifications required to ensure that the package has not been tampered with and that there are no damaged containers;

— evidence that shipping requirements have been met (e.g. refrigeration).

Dans ce cas, cinq lots consécutifs du même fabricant sont soumis à des analyses et trouvés conformes aux spécifications. De plus, des analyses complètes sont effectuées périodiquement sur chaque cinquième lot reçu ou sur deux lots au cours d'une année, suivant le nombre le plus élevé.

Si un lot est rejeté, le vendeur doit être qualifié de nouveau.

Les conditions de transport et d'entreposage devraient être telles qu'elles préviennent toute altération de la teneur, de la pureté et des caractéristiques physiques de la drogue. Afin de démontrer la conformité à ces conditions, des modes opératoires normalisés et des dossiers sur l'expédition et la réception sont disponibles et indiquent:

— le type de conditionnement à utiliser;

— les exigences relatives à l'étiquetage;

— les conditions de transport;

— la façon de sceller le contenant;

— les vérifications requises pour s'assurer que les contenants n'ont pas été ouverts et qu'il n'y a pas de contenants endommagés;

— la preuve que les exigences relatives à l'expédition ont été respectées (par exemple, la réfrigération).

RECORDS

RECORDS

C.02.020.(1) Every manufacturer and importer shall maintain on his premises in Canada for each drug sold

(a) master production documents for the drug;

(b) evidence that each lot or batch of the drug has been produced in accordance with the procedures described in the master production documents;

(c) evidence that the conditions under which the drug was produced are in compliance with the requirements of this Divison;

(d) evidence establishing the period of time during which the drug in the container in which it is sold will meet the specifications for that drug; and

(e) adequate evidence of the testing referred to in section C.02.018.

(2) Every manufacturer and importer shall make available on request the results of testing performed on raw materials and packaging materials for each lot or batch of a drug sold.

(3) Every person who compounds a raw material into dosage form shall maintain on his premises

(a) the written specifications for the raw material; and

(b) adequate evidence of the testing of the raw materials referred to in section C.02.009.

(4) Every person who packages a drug shall maintain on his premises

(a) the written specifications for the packaging material; and

(b) adequate evidence of the packaging material examination or testing referred to in section C.02.016.

C.02.021.(1) Subject to subsection (2), all records and evidence required to be kept or maintained under this Division on the production of a drug shall be retained

(a) for a period of at least one year after the expiration date on the label of the drug; or

DOSSIERS

DOSSIERS

C.02.020.(1) Le fabricant et l'importateur doivent conserver dans leurs locaux au Canada, pour chaque drogue vendue

a) les documents-types de production;

b) une preuve attestant que chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue a été produit conformément aux méthodes énoncées dans les documents-types de production;

c) une preuve attestant que les conditions dans lesquelles la drogue a été produite sont conformes aux exigences du présent Titre;

d) une preuve attestant la durée pendant laquelle la drogue, placée dans le contenant dans lequel elle est vendue, demeurera conforme aux spécifications établies à son égard, et

e) une preuve satisfaisante des analyses visées à l'article C.02.018.

(2) Le fabricant et l'importateur doivent fournir, sur demande, les résultats des analyses des matières premières et du matériel de conditionnement effectuées pour chaque lot ou chaque lot de fabrication d'une drogue vendue.

(3) La personne qui transforme les matières premières en forme posologique doit conserver dans ses locaux

a) les spécifications écrites de ces matières premières; et

b) une preuve satisfaisante des analyses des matières premières visées à l'article C.02.009.

(4) La personne qui conditionne une drogue doit conserver dans ses locaux

a) les spécifications écrites du matériel de conditionnement; et

b) une preuve satisfaisante des examens ou analyses visés à l'article C.02.016.

C.02.021.(1) Sous réserve du paragraphe (2), tous les dossiers à tenir et preuves à conserver aux termes du présent titre, qui portent sur la production d'une drogue, doivent être conservés

a) pendant au moins un an après la date limite d'utilisation indiquée sur l'étiquette de la drogue, ou

(b) if there is no expiration date on the label, for a period of at least three years after the last date of sale of the drug.

(2) All records and evidence required to be kept or maintained under this Division on the testing of raw materials and packaging materials shall be retained for a period of at least five years after the materials were last used in the production of a drug.

C.02.022. Records of the distribution of each lot or batch of a drug that enable the manufacturer and importer of the drug to recall any lot or batch of the drug from the market shall be retained

(a) for a period of at least one year after the expiration date of the lot or batch of the drug; or

(b) if there is no expiration date, for a period of at least three years after the last date of sale of the lot or batch of the drug.

C.02.023.(1) Where a complaint respecting the quality of a drug is received, a record of the complaint and of the investigation of the complaint shall be retained by the manufacturer or importer of the drug

(a) for a period of at least one year after the expiration date of the lot or batch of the drug; or

(b) if there is no expiration date, for a period of at least three years after the last date of sale of the lot or batch of the drug.

(2) Where any information respecting the quality or hazards of a drug is received, a record of the information shall be retained by the manufacturer or importer of the drug

(a) for a period of at least one year after the expiraton date of the lot or batch of the drug; or

(b) if there is no expiration date, for a period of at least three years after the last date of sale of the lot or batch of the drug.

C.02.024.(1) Every manufacturer and importer shall

(a) maintain records of the results of the self-inspection program required by section C.02.012 and of any action taken in connection with that program; and

(b) retain those records for a period of at least three years.

(2) Every person who produces a drug shall

(a) maintain records on the operation of the sanitation program required to be implemented under section C.02.007, and

(b) retain those records for a period of at least three years.

b) à défaut d'une date limite d'utilisation sur l'étiquette, pendant au moins trois ans après la date de la dernière vente de la drogue.

(2) Tous les dossiers à tenir et preuves à conserver aux termes du présent titre, qui portent sur l'analyse des matières premières et du matériel de conditionnement, doivent être conservés pendant au moins cinq ans après que les matières premières ou le matériel de conditionnement ont été utilisés pour la dernière fois dans la production d'une drogue.

C.02.022. Les dossiers sur la distribution de chaque lot ou chaque lot de fabrication d'une drogue visant à permettre au fabricant et à l'importateur de la drogue de retirer du marché un lot ou un lot de fabrication donné doivent être conservés

a) pendant au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de la drogue; ou

b) à défaut d'une date limite d'utilisation, pendant au moins trois ans après la date de la dernière vente du lot ou du lot de fabrication de la drogue.

C.02.023.(1) Sur réception d'une plainte sur la qualité d'une drogue, le fabricant ou l'importateur de la drogue doit ouvrir un dossier sur la plainte et les enquêtes menées à cet égard et conserver ce dossier

a) pendant au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de la drogue; ou

b) à défaut d'une date limite d'utilisation, pendant au moins trois ans après la date de la dernière vente du lot ou du lot de fabrication de la drogue.

(2) Sur réception de renseignements sur la qualité ou les dangers d'une drogue, le fabricant ou l'importateur de la drogue doit ouvrir un dossier à ce sujet et conserver ce dossier

a) pendant au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de la drogue; ou

b) à défaut d'une date limite d'utilisation, pendant au moins trois ans après la date de la dernière vente du lot ou du lot de fabrication de la drogue.

C.02.024.(1) Le fabricant et l'importateur doivent

a) tenir des dossiers sur les résultats du programme d'auto-inspection exigé à l'article C.02.012 et les mesures prises relativement à ce programme; et

b) conserver ces dossiers pendant au moins trois ans.

(2) La personne qui produit une drogue doit

a) tenir des dossiers sur l'application du programme d'hygiène exigé à l'article C.02.007, et

b) conserver ces dossiers pendant au moins trois ans.

RATIONALE

Several sections of the GMP Division require that tests be conducted and that the production of drugs be carried out according to written procedures.

Evidence that drugs have been produced under prescribed conditions can be maintained only after developing adequate records.

The information and evidence required to be maintained by these regulations will enable the Health Protection Branch to assess the compliance of drugs sold in Canada with the GMP Division. They should provide assurance that import drugs are produced in a like manner to those produced in Canada.

INTERPRETATION

1. The following documents must be maintained by the manufacturer (see: A.01.010(g)) and importer (see: C.02.022) of a drug:

   i) master production documents (see glossary of terms);

   ii) evidence that each lot or batch of the drug has been produced in accordance with the procedure described in the master production documents;

   — this includes manufacturing orders, packaging orders and test results for raw materials, packaging materials and drug in dosage form. However, when the drug is compounded or packaged outside the premises of the manufacturer or importer, test results for raw materials and packaging materials need only be made available on request.

   iii) evidence that the conditions under which the drug was produced are in compliance with the requirements of this Division;

   — this includes records generated under Regulation C.02.012(c).

   iv) stability program and tests results;

   — this includes analytical methods, and data leading to the establishment of the period of time during which each drug in the package in which it is sold complies with its specifications.

   — it also includes data generated as part of the continuing stability program (see C.02.028).

2. The following documents must be maintained by the manufacturer (see: A.01.010(g)) and importer (see C.02.002) of a drug as they relate to the operations in Canada:

PRINCIPE

Plusieurs articles des Règlements sur les Bonnes pratiques de fabrication stipulent que des analyses doivent être effectuées et que la production de drogues doit se faire selon des méthodes écrites.

La preuve que les drogues ont été produites en conformité avec les exigences requises ne peut se faire que si des dossiers adéquats ont été préparés à cet effet.

Les renseignements et les preuves qui doivent être conservés aux termes de ces règlements permettront à la Direction générale de la protection de la santé d'établir si les drogues vendues au Canada sont conformes aux Règlements sur les BPF. Ils devraient fournir l'assurance que les drogues importées sont produites de façon semblable à celles qui sont fabriquées au Canada.

INTERPRÉTATION

1. Les documents suivants doivent être tenus par le fabricant (voir A.01.010(g)) et l'importateur (voir C.02.002) d'une drogue:

   i) les documents-types de production (voir le glossaire);

   ii) la preuve attestant que chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue a été produit conformément à la méthode décrite dans les documents-types de production;

   — cette preuve comprend les fiches de fabrication, les fiches de conditionnement et les résultats d'analyses des matières premières, du matériel de conditionnement et de la drogue sous forme posologique. Cependant, lorsque la drogue est fabriquée ou conditionnée dans des locaux autres que ceux du fabricant ou de l'importateur, il suffit que les résultats d'analyses des matières premières et du matériel de conditionnement soient fournis sur demande.

   iii) la preuve attestant que les conditions dans lesquelles la drogue a été produite sont conformes aux exigences énoncées sous le présent titre;

   — cette preuve comprend les dossiers préparés dans le cadre du Règlement C.02.012(c).

   iv) le programme de stabilité et les résultats d'analyses;

   — ces documents comprennent les méthodes d'analyse et les données qui permettent d'établir la durée pendant laquelle chaque drogue placée dans son conditionnement commercial demeure conforme aux spécifications;

   — y compris les données produites dans le cadre du programme permanent de stabilité (voir C.02.028).

2. Les documents suivants doivent être tenus par le fabricant (voir A.01.010(g)) et l'importateur (voir C.02.002) d'une drogue en regard des opérations effectuées au Canada:

i) distribution records of each lot including samples. The last date of sale referred to in C.02.022(b) refers to sale by the manufacturer or importer (the latest date prevailing);

ii) records of complaints relating to quality and of subsequent investigations of complaints;

iii) records concerning any information received respecting the quality or hazards of a drug;

— this includes letters from regulatory agencies and users, and description of any action taken following receipt of such information. It should include information on toxicity, dosage, contraindications, adverse reactions, symptoms and treatment of overdoses, warnings, and other related matters.

iv) records of the results of the self-inspection program and action taken;

v) records on the operation of the sanitation program.

3. The following documents must be maintained by the person who compounds raw materials into dosage form:

i) the written specifications for the raw materials;

ii) the results of the raw material testing;

iii) the sources of the raw materials supplied.

4. The following documents must be maintained by the person who packages a drug:

i) the written specifications for the packaging materials;

ii) the results of the packaging material examinations or testing;

iii) the sources of the packaging materials supplied.

i) les dossiers de distribution de chaque lot, y compris les échantillons. La date de la vente de la drogue mentionnée à l'alinéa C.02.022(b) est la date de la dernière vente effectuée par le fabricant ou par l'importateur (la dernière date prévalant);

ii) les dossiers sur les plaintes relatives à la qualité des drogues et sur les enquêtes subséquentes menées à cet égard;

iii) les dossiers portant sur tout renseignement reçu ayant trait à la qualité d'une drogue ou les risques qu'elle présente;

— ces documents comprennent les lettres des organismes de réglementation et des usagers ainsi qu'une description de toute mesure prise à la suite de la réception de cette information. Ces documents devraient inclure aussi des renseignements sur la toxicité, la posologie, les contre-indications, les réactions indésirables, les symptômes et le traitement d'un surdosage, les mises en garde et autres questions du genre.

iv) les dossiers sur les résultats du programme d'autoinspection et sur les mesures prises;

v) les dossiers sur l'application du programme d'hygiène.

3. Les documents suivants doivent être tenus par la personne qui transforme les matières premières en forme posologique:

i) les spécifications écrites de ces matières premières;

ii) les résultats d'analyses des matières premières;

iii) les sources des matières premières fournies.

4. Les documents suivants doivent être tenus par la personne qui conditionne

i) les spécifications écrites du matériel de conditionnement;

ii) les résultats des examens du matériel de conditionnement;

iii) les sources du matériel de conditionnement fourni.

SAMPLES

SAMPLES

C.02.025.(1) A sample of each lot or batch of a packaged drug shall be retained in Canada by the manufacturer or importer of the drug

(a) for a period of at least one year after the expiration date of the lot or batch of the drug; or

(b) if there is no expiration date, for a period of at least three years after the last date of sale of the lot or batch of the drug.

(2) A sample of each lot or batch of raw material used in the production of a drug shall be retained by the person who compounds the raw material into dosage form for a period of at least two years after the lot or batch of raw material is last used in the production of the drug.

C.02.026. The samples referred to in section C.02.025 shall be in an amount that is sufficient to determine whether the drug or raw material complies with the specifications for the drug or raw material.

RATIONALE

These requirements help assure that responsible officials at the manufacturing or importing establishments and Regulatory Agencies have ready access to those samples essential for re-examination in the event of possible complaint.

INTERPRETATION

A sample of each lot or batch of a packaged drug is retained in Canada by the manufacturer or importer of the drug:

i) the sample is retained in its trade package or in a container of similar material and construction;

ii) the sample is stored under conditions indicated on the label.

Note: In determining the size of sample to be maintained, one should keep in mind that the Health Protection Branch needs at least enough of the material to carry out tests to determine whether the drug or the raw material complies with its specifications. The manufacturer may wish to test the material in the event of a complaint, hence the sample should be at least double the amount necessary to complete all required tests.

ÉCHANTILLONS

ÉCHANTILLONS

C.02.025.(1) Le fabricant ou l'importateur d'une drogue doit conserver au Canada un échantillon de chaque lot ou de chaque lot de fabrication de la drogue conditionnée

a) pendant au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de la drogue; ou

b) à défaut d'une date limite d'utilisation, pendant au moins trois ans après la date de la dernière vente du lot ou du lot de fabrication de la drogue.

(2) La personne qui transforme les matières premières en forme posologique doit conserver un échantillon de chaque lot ou chaque lot de fabrication de ces matières utilisées pour la production d'une drogue, pendant au moins deux ans après la dernière date d'utilisation de ce lot ou ce lot de fabrication pour la production de la drogue.

C.02.026. Les échantillons visés à l'article C.02.025 doivent être en quantité suffisante pour permettre de déterminer si la drogue ou les matières premières sont conformes à leurs spécifications respectives.

PRINCIPE

Ces exigences contribuent à garantir que les autorités responsables de l'établissement de fabrication ou d'importation et les organismes de réglementation auront, en cas de plainte, facilement accès aux échantillons nécessaires au réexamen des produits.

INTERPRÉTATION

Un échantillon de chaque lot ou de chaque lot de fabrication d'une drogue conditionnée est conservé au Canada par le fabricant ou l'importateur d'une drogue:

i) l'échantillon est conservé dans son conditionnement commercial ou dans un contenant de nature et de construction similaires;

ii) l'échantillon est entreposé dans les conditions indiquées sur l'étiquette.

Nota: Pour déterminer la taille de l'échantillon à conserver, il faut se rappeler que la Direction générale de la protection de la santé a besoin d'une quantité suffisante de produit pour pouvoir effectuer les analyses servant à déterminer si la drogue ou les matières premières sont conformes à leurs spécifications. En cas de plainte, le fabricant peut désirer effectuer des analyses; conséquemment, l'échantillon devrait représenter au moins le double de la quantité nécessaire pour effectuer toutes les analyses requises.

This requirement is not considered to be applicable to the number of units normally required for sterility and pyrogen testing as well as to water and other solvents.

The last date of sale referred to in C.02.025(1)(b) refers to sale by the manufacturer or importer (the latest date prevailing).

Cette exigence ne s'applique pas au nombre normalement requis pour l'analyse de stérilité et l'essai des pyrogènes, ni à l'eau et aux autres solvants.

La date de la vente mentionnée à l'alinéa C.02.025(1)(b) est la date de la dernière vente effectuée par le fabricant ou par l'importateur (la dernière date prévalant).

STABILITY

STABILITY

C.02.027. Every manufacturer and importer shall establish the period of time during which each drug in the package in which it is sold will comply with the specifications.

C.02.028. Every manufacturer and importer shall monitor, by means of a continuing program, the stability of the drug in the package in which it is sold.

RATIONALE

The purpose of the stability program is to ascertain the normal shelf-life of the products, i.e. to determine how long the products can be expected to remain within specifications under recommended storage conditions. Each packaged dosage form must be covered by a sufficient amount of data to support its asserted shelf-life in its trade package. The information provided by the stability program only remains valid as long as the source and the standard of the raw materials, the manufacturing process and equipment, the standard for the drug and its packaging components remain constant. Any significant change in any of these factors should lead to a review of the stability studies.

INTERPRETATION

1. The stability of the drug is determined prior to marketing and prior to adoption of significant changes in formulation, manufacturing procedures or packaging materials that may affect the shelf-life of the drug:

   i) accelerated data is considered as preliminary information only and unless the drug requires special storage conditions, it is supported by room temperatures studies;

   ii) the studies are carried out on the drug, in each package type in which it is sold in Canada;

   iii) at least two lots are sampled for the development of shelf-life data;

   iv) the shelf-life is established from the date of manufacture;

STABILITÉ

STABILITÉ

C.02.027. Le fabricant et l'importateur d'une drogue doivent déterminer la période durant laquelle la drogue, placée dans l'emballage dans lequel elle est vendue, demeurera conforme à ses spécifications.

C.02.028. Le fabricant et l'importateur d'une drogue doivent surveiller, dans le cadre d'un programme permanent, la stabilité de la drogue dans l'emballage dans lequel elle est vendue.

PRINCIPE

Le programme de stabilité a pour but de s'assurer de la durée de conservation normale des produits, c'est-à-dire de déterminer durant combien de temps les produits peuvent continuer à rencontrer les spécifications dans les conditions d'entreposage recommandées. Pour chaque forme posologique conditionnée, il faut disposer de données suffisantes sur la durée de conservation déclarée pour le produit dans son conditionnement. L'information fournie par le programme de stabilité ne demeure valable qu'aussi longtemps que la source et la norme des matières premières, le procédé de fabrication et l'équipement, la norme de la drogue et les composantes de son conditionnement demeurent constants. Tout changement important de l'un de ces facteurs entraîne une revue des études de stabilité.

INTERPRÉTATION

1. La stabilité de la drogue est déterminée avant sa commercialisation et avant l'adoption de changements importants relatifs à la formule, aux procédés de fabrication ou au matériel de conditionnement qui peuvent affecter la durée de conservation de la drogue:

   i) les données sur les études accélérées de stabilité ne sont considérées que comme des renseignements préliminaires et, à moins que la drogue ne requière des conditions d'entreposage spéciales, ces données sont appuyées par des études effectuées à la température de la pièce;

   ii) les études de stabilité de la drogue sont effectuées pour chaque type de conditionnement dans lequel elle est vendue au Canada;

   iii) au moins deux lots sont échantillonnés pour l'obtention de données sur la durée de conservation;

   iv) la durée de conservation est fixée à partir de la date de fabrication;

v) stability data for at least one strength of the drug are available (provided the ratio active/inactive ingredient does not vary in different strengths of the drug);

vi) for drugs that are to be reconstituted, stability data are available on the reconstituted drugs;

vii) methods of stability evaluation are sufficiently specific to detect breakdown products and to distinguish between degraded and undegraded materials.

2. A continuing program of stability determination under recommended storage conditions is developed and implemented for each drug marketed. The program includes:

i) the complete description of the drug involved in the study;

ii) the complete testing parameters and methods describing all tests for potency, purity and physical characteristics and documented evidence that these tests are stability indicating;

iii) provision for the inclusion of a sufficient number of lots;

iv) the testing schedule for each drug;

v) provision for special storage conditions;

vi) provision for adequate sample retention;

vii) a summary of all the data generated, including the evaluation and the conclusions of the study.

NOTE: TEST REQUIREMENTS

The chart shown on the following page is intended as a directional guide for selecting the parameters which should be checked in the stability program. It should be emphasized that each product has to be examined on its own merits and that some of these tests may not be required, while others not included in the chart should be added. In other words, it is not always necessary to follow all of the tests listed in the specifications for that drug while in some cases tests not included have to be added to the stability program. For example:

a) inclusion of a sterility test in the stability study of a sterile formulation may not be necessary if the hermetic properties of the container-closure system have been proven;

b) the shelf-life of multi-dose sterile products shall also be based on determining the presence of an effective level of the preservative.

v) il existe des données de stabilité sur au moins une concentration de la drogue (pourvu que le rapport des ingrédients actifs/ingrédients inactifs ne varie pas dans les différentes concentrations de la drogue);

vi) pour les drogues devant être reconstituées, il faut disposer de données de stabilité sur les drogues reconstituées;

vii) les méthodes d'évaluation de la stabilité doivent être suffisamment spécifiques pour déceler les produits de dégradation et pour distinguer les substances dégradées des substances non dégradées.

2. Un programme permanent de détermination de la stabilité dans les conditions d'entreposage recommandées est établi et appliqué pour chaque drogue commercialisée. Il comprend:

i) la description complète de la drogue étudiée;

ii) l'analyse complète relative aux différents paramètres et les méthodes décrivant toutes les analyses relatives à la teneur, à la pureté et aux caractéristiques physiques ainsi que des preuves documentées selon lesquelles ces analyses indiquent la stabilité;

iii) les dispositions relatives à l'inclusion d'un nombre suffisant de lots;

iv) le calendrier d'analyses pour chaque drogue;

v) les dispositions relatives aux conditions spéciales d'entreposage;

vi) les dispositions relatives à la retenue d'une quantité adéquate d'échantillons;

vii) un résumé de toutes les données produites, y compris l'évaluation et les conclusions de l'étude.

NOTA: EXIGENCES RELATIVES AUX ANALYSES

Le tableau de la page suivante peut servir de guide pour le choix des paramètres à vérifier dans le cadre du programme de stabilité. Il faut souligner que chaque produit doit être examiné séparément et que certains des essais ne sont peut-être pas nécessaires alors que d'autres non inclus dans ce tableau devraient peut-être y être ajoutés. En d'autres termes, il n'est pas toujours essentiel de suivre tous les essais énumérés dans les spécifications des produits finis alors que dans certains cas, il faut ajouter des essais non inclus au tableau. Par exemple:

a) l'inclusion d'une analyse de stérilité dans l'étude de stabilité d'une drogue stérile peut ne pas être nécessaire si l'herméticité du système de fermeture du contenant a été prouvée;

b) la durée de conservation des produits stériles en flacons multi-doses doit aussi être fondée sur la détermination de la présence d'un niveau efficace d'agent de conservation.

STABILITY
(Chart to be used as a guide only)

DOSAGE FORM CRITERIA	TABLETS	CAPSULES	LIQUIDS & GELS	OINTMENTS & CREAMS	POWDERS	INJECTABLES	SUPPOSITORIES	AEROSOLS
	Assay All Active Ingredients or "Elements"							
POTENCY					Plus: Complete Testing Data On Reconstituted Forms	Plus: Preservatives Anti-oxidants, and Bacteriostats if Effectiveness Not Checked Under Purity Section		
	Containers: (1) Appearance of Inner Walls and Cap Interiors Colour				(2) Integrity of Seals,		(3) Appearance and Adhesion of Label	
PHYSICAL CHARACTERISTICS	-Disintegration -Odour -Hardness or Friability -Dissolution	-Disintegration -Dissolution -Condition of Shells	-Odour -Taste -Viscosity -Specific Gravity -pH -Clarity -Precipitation of Ingredients -Non-Homogeneity of Suspensions	-Odour -Texture -pH -Homogeneity -Precipitation of Ingredients	-Odour -Texture -Clarity of Solution -Homogeneity -pH of Solution	-Clarity -Particulate Matter -pH -Precipitation of Ingredients -Optical Rotation Multiple Dose Vials Product Integrity After Initial Use	-Melting Point -Homogeneity	-Net Weight -Delivery Weight -Delivery Pressure -pH -Delivery Effectiveness (eg: Spray Pattern and Droplet Size)
	MICROBIAL TESTS DEGRADATION PRODUCTS							
PURITY	-Containers: (1) Migration of Drug Into Plastic,			(2) Migration of Plasticizers into Drug		(3) Corrosion		
	-Moisture Content	-Moisture Content	-Sterility for Ophthalmics -Particulate Matter for Ophthalmics	-Sterility for Ophthalmics -Particulate Matter for Ophthalmics	-Moisture Content	-Sterility		

STABILITÉ
(Tableau à utiliser comme guide seulement)

CRITÈRES FORME POSO-LOGIQUE	COMPRIMÉS	CAPSULES	LIQUIDES ET GELS	POMMADES ET CRÈMES	POUDRES	PRÉPARATIONS INJECTABLES	SUPPOSITOIRES	AÉROSOLS
	Soumettre à des essais tous les ingrédients actifs ou "éléments"							
TENEUR (ACTIVITÉ)					Plus: les données complètes des essais sur les formes posologiques reconstituées	Plus: les agents de conservation, les antioxydants et les agents bactériostatiques, si leur efficacité n'a pas été vérifiée dans la section sur la pureté		
Contenants:	(1) apparence des parois internes et couleur de l'intérieur du bouchon (2) intégrité du sceau d'étanchéité (3) apparence et adhérence de l'étiquette.							
CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES	-Désagrégation -Odeur -Dureté, ou Friabilité -Dissolution	-Désagrégation -Dissolution -Condition des capsules (vides)	-Odeur -Goût -Viscosité -Gravité spécifique -pH -Clarté -Précipitation des ingrédients -Non-homogénéité des suspensions	-Odeur -Texture -pH -Homogénéité -Précipitation des ingrédients	-Odeur -Texture -Clarté de la solution -Homogénéité -pH de la solution	-Clarté -Matière particulaire -pH -Précipitation des ingrédients -Rotation optique Intégrité du produit (flacons multi-doses) après son usage initial	-Point de fusion -Homogénéité	-Poids net -Poids d'application -Pression d'application -pH -Efficacité d'application (par exemple, type de vaporisation et taille des gouttelettes)
	ESSAIS MICROBIENS PRODUITS DE DÉGRADATION							
PURETÉ	-Contenants: (1) migration de la drogue dans le plastique (2) migration des plastifiants dans la drogue (3) corrosion							
	-Humidité	-Humidité	-Stérilité des produits ophtalmiques -Matière particulaire dans les produits ophtalmiques	-Stérilité des produits ophtalmiques -Matière particulaire dans les produits ophtalmiques	-Humidité	-Stérilité		

STERILE PRODUCTS

STERILE PRODUCTS

C.02.029. In addition to the other requirements of this Division, a drug that is intended to be sterile shall be produced

(a) in separate and enclosed areas;

(b) under the supervision of personnel trained in microbiology; and

(c) by a method scientifically proven to ensure sterility.

RATIONALE

Sterile products, particularly injectables, are a critical class of drugs; therefore it is extremely important to apply stringent standards of manufacture.

INTERPRETATION

The Health Protection Branch recognizes that terminal steam sterilization, when practicable, is at present considered the method of choice to ensure sterility.

In this Section,

— Aseptic area means:

a Grade A or B area (see Annex) within a clean area intended to protect sterile products manufactured within the area from any secondary microbial contamination.

— Clean area means:

a room or suite of rooms with defined environmental control of particulate and microbial contamination, constructed and used in such a way as to reduce the introduction, generation and retention of contaminants within the area. The different degrees of environmental control are defined in the Annex following this Section.

1. **Premises**

i) Drugs to be rendered sterile are compounded (mixed) in a clean area;

ii) all parenterals and other sterile drugs not subject to terminal sterilization are filled in an aseptic area. Non-parenteral sterile drugs subject to terminal sterilization may be filled in a clean area;

PRODUITS STÉRILES

PRODUITS STÉRILES

C.02.029. Une drogue devant être stérile doit, outre les exigences énoncées dans le présent titre, être produite

a) dans des locaux distincts et clos;

b) sous la surveillance d'un personnel ayant reçu une formation en microbiologie, et

c) selon une méthode scientifiquement reconnue pour en assurer la stérilité.

PRINCIPE

Les produits stériles, surtout les préparations injectables, constituent une catégorie de drogues critiques; il est donc extrêmement important d'observer à leur sujet des normes rigides de fabrication.

INTERPRÉTATION

La Direction générale de la protection de la santé reconnaît que la stérilisation à la vapeur, en phase terminale, lorsqu'elle est possible, est présentement la méthode de choix pour assurer la stérilité.

Dans cette section,

— Aire aseptique signifie:

une aire de catégorie A ou B (voir le Tableau en annexe) située à l'intérieur d'une aire propre et destinée à protéger les produits stériles qui y sont fabriqués contre toute contamination microbienne secondaire.

— Aire propre signifie:

un local ou une suite de locaux faisant l'objet d'un contrôle environnemental défini en regard de la contamination par les microorganismes et les matières particulaires, construit et utilisé de manière à réduire l'introduction, l'apparition et la conservation de contaminants. Les différents niveaux de contrôle environnemental sont définis dans le Tableau en annexe.

1. **Locaux**

i) Les drogues à stériliser sont fabriquées (mélangées) dans une aire propre;

ii) tous les produits d'administration parentérale et autres drogues stériles qui ne font pas l'objet d'une stérilisation en phase terminale sont remplis dans une aire aseptique. Les drogues stériles d'administration non parentérale soumises à une stérilisation en phase terminale peuvent être remplies dans une aire propre;

iii) drugs to be labelled as sterile and which are not subjected to sterilization procedures are processed in an aseptic area;

iv) to prevent the shedding or accumulation of dust and other particulate matter, ceilings, floors and walls in the aseptic area and floors and walls in the clean area have smooth impervious surfaces which permit the repeated application of cleaning and disinfecting agents;

v) to reduce the accumulation of dust and to facilitate cleaning, there is a minimum of projecting ledges or shelves and electrical and mechanical equipment. Covings are desirable where walls meet floors or ceilings. Pipes and ducts are installed so that they do not create uncleanable recesses and are sealed into the walls through which they pass;

vi) the air for clean and aseptic areas is supplied through filters of suitable efficiency. Laminar flow systems are equipped to alert personnel when the flow of air falls outside predetermined limits. Clean and aseptic areas are under positive pressure and are equipped with a warning system that alerts personnel when the pressure falls outside predetermined limits;

vii) access to the aseptic areas is through air locks. Except for emergencies, these are arranged so that only one side or door may be opened at one time;

viii) sliding doors which create surfaces that cannot be cleaned are not acceptable;

ix) where required, sinks and drains are designed, located and maintained so as to minimize risks of microbial contamination;

x) hand-washing facilities are provided in changing rooms;

xi) live or attenuated vaccines are processed in areas separated from other sterile filling operations;

xii) unrelated operations are not carried out in the clean and aseptic areas.

2. **Equipment**

i) Equipment is easily cleaned and sterilized (or disinfected);

ii) equipment is designed and installed in a manner that minimizes the flow of personnel, including maintenance personnel;

iii) recording apparatuses are accurately calibrated upon commissioning and thereafter checked regularly;

iii) les drogues qui doivent être étiquetées comme étant stériles et qui ne sont pas soumises à des procédés de stérilisation sont traitées dans une aire aseptique;

iv) pour prévenir le dégagement ou l'accumulation de poussière et d'autres matières particulaires, les plafonds, murs et planchers de l'aire propre présentent des surfaces lisses imperméables qui permettent l'utilisation répétée d'agents de nettoyage et de désinfection;

v) pour réduire l'accumulation de poussière et faciliter le nettoyage, les pièces contiennent un minimum de rebords ou de tablettes en saillie et de pièces électriques et mécaniques. Des moulures sont souhaitables aux jonctions mur-plancher ou mur-plafond. Les tuyaux et conduites sont installés de façon à ne pas créer de recoins impossibles à nettoyer et sont scellés dans les murs qu'ils traversent;

vi) l'air contenu dans les aires propres et aseptiques passe à travers des filtres d'une efficacité adéquate. Les systèmes de circulation d'air laminaire avertissent le personnel lorsque le débit d'air tombe à l'extérieur des limites prédéterminées. Les aires propres et aseptiques présentent une pression positive et sont munies d'un système d'avertissement qui prévient le personnel lorsque la pression tombe à l'extérieur des limites prédéterminées;

vii) l'accès aux aires aseptiques se fait par l'entremise de sas. Sauf pour les cas d'urgence les sas sont conçus de façon à ce qu'un seul côté ou une seule porte à la fois puisse s'ouvrir;

viii) les portes coulissantes qui présentent des surfaces impossibles à nettoyer sont inacceptables;

ix) lorsque leur présence est nécessaire, les lavabos et les égouts sont conçus, placés et entretenus de façon à minimiser les risques de contamination microbienne;

x) les vestiaires sont munis d'installations qui permettent de se laver les mains;

xi) les vaccins vivants ou atténués sont fabriqués dans des aires séparées des autres opérations de remplissage stérile;

xii) les opérations étrangères aux produits stériles ne sont pas effectuées dans les aires propres et aseptiques.

2. **Équipement**

i) L'équipement est facile à nettoyer et à stériliser (ou à désinfecter);

ii) l'équipement est conçu et disposé de façon à minimiser la circulation du personnel, dont le personnel d'entretien;

iii) les appareils d'enregistrement sont calibrés avec précision dès qu'on commence à les utiliser et vérifiés régulièrement par la suite;

iv) planned maintenance and verification of performance are carried out on sterilizers and air filtration systems.

3. **Personnel**

i) In addition to the requirements outlined under C.02.006, the personnel responsible for the manufacture and testing of sterile products have had training in microbiology;

ii) a high standard of personal hygiene is essential. Periodic health checks are desirable;

staff receive relevant training and are instructed to report to their supervisor any condition which may affect the product;

in the case of sterile products the assessment referred to in Regulation C.02.006 INTERPRETATION 1.ii) is a medical assessment;

iii) before working in the clean area, all personnel scrub with liquid soap and dress with clean outer garments, including coverings for the head and feet;

iv) immediately before entering the aseptic areas, all personnel scrub with germicidal liquid soap and dress with outer garments, rubber or plastic gloves, face mask, and coverings for the head and feet, all of which have been subjected to effective sterilizing procedures.

4. **Sanitation**

— In aseptic areas thorough cleaning and disinfection of the floors, walls, ceilings and equipment in accordance with a written program is performed daily or prior to a different drug being compounded or filled. In clean areas thorough cleaning, including disinfection when required, of the floors, walls, ceilings and equipment in accordance with a written program is performed daily or prior to a different drug being compounded or filled. The efficacy of the procedures is routinely confirmed.

5. **Manufacturing Control**

i) Inspection and control procedures are conducted outside the clean or aseptic area whenever feasible;

ii) articles are sterilized and passed into the aseptic areas by the use of double-ended sterilisers sealed into the wall or by an equivalent method;

iii) written standards for the quality of the air, including microbiological and particulate matter counts in the clean and aseptic areas, are available. Tests for micro-

iv) les stérilisateurs et les systèmes de filtration de l'air font l'objet d'un entretien déterminé à l'avance; leur rendement est vérifié.

3. **Personnel**

i) En plus des exigences décrites en C.02.006, le personnel responsable de la fabrication et de l'analyse des produits stériles a une formation en microbiologie;

ii) il est essentiel que le personnel maintienne un niveau élevé d'hygiène et il est souhaitable qu'il se soumette à des examens médicaux périodiques;

les employés reçoivent une formation pertinente et apprennent à signaler à leur surveillant toute affection susceptible d'affecter le produit;

dans le cas des produits stériles, l'évaluation mentionnée à l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 1.ii) est une évaluation médicale;

iii) avant de travailler dans l'aire propre, tout le personnel se brosse avec un savon liquide et revêt des vêtements de dessus propres, y compris un couvre-chef et des couvre-chaussures;

iv) immédiatement avant de pénétrer dans les aires aseptiques, tout le personnel se brosse avec un savon liquide germicide et revêt des vêtements de dessus, des gants de caoutchouc ou de plastique, un masque, un couvre-chef et des couvre-chaussures, tous ces articles devant avoir été soumis à des procédés efficaces de stérilisation.

4. **Hygiène**

— Dans les aires aseptiques, le nettoyage à fond et la désinfection des planchers, des murs, des plafonds et de l'équipement, suivant un programme écrit, ont lieu tous les jours ou avant qu'une drogue différente soit préparée ou remplie. Dans les aires propres, un nettoyage à fond, y compris la désinfection au besoin, des planchers, des murs, des plafonds et de l'équipement, suivant un programme écrit, a lieu tous les jours ou avant qu'une drogue différente soit préparée ou remplie. L'efficacité des procédures est confirmée de façon systématique.

5. **Contrôle de la fabrication**

i) Les méthodes d'inspection et de contrôle sont menées à l'extérieur de l'aire propre ou aseptique toutes les fois que c'est possible;

ii) les articles sont stérilisés et introduits dans les aires aseptiques par l'entremise de stérilisateurs à double accès scellés dans le mur ou au moyen d'une méthode équivalente;

iii) il existe des normes écrites sur la qualité de l'air y compris les numérations microbiennes et de la matière particulaire dans les aires propres et aseptiques. Les

biological counts are performed at least once during each day that aseptic filling and compounding operations are carried out and at appropriate intervals in areas where other compounding and filling take place;

iv) documented evidence is available, establishing the validity of each sterilization process;

v) a written standard designed to test the efficiency of the overall aseptic filling operation is maintained. This standard includes a requirement to perform normal filling operations with sterile thioglycollate medium or other means suitable for dry-powder fills. The frequency of such aseptic test fills may vary with the volume of production but shall not be less than once in each three-month period and include the filling of a number of containers sufficient to reveal the contamination risk (minimum of 3000 units filled over a minimal period of one hour). The contamination rate should not exceed 0.2%;

vi) every filled and sealed final container and contents of a parenteral drug shall be inspected individually for physical defects and where possible for particulate contamination;

vii) filled ampules are subjected to a leaker test;

viii) water used in the preparation of parenteral drugs is tested for pyrogens, unless the drug in dosage form is so tested using a minimum of 10 mL/kg;

ix) to prevent microbiological contamination and growth the time lapse between the preparation of the water for injection and/or other solvents and the sterilization of the drug is reduced to a minimum and in the case of parenteral drugs does not exceed 24 hours unless suitable precautions are taken;

x) water used for the final rinsing of container components used for parenteral drugs is tested for pyrogens unless such components are depyrogenated subsequently;

xi) records are available indicating that the requirements for each sterilization cycle have been met.

épreuves de numération microbienne ont lieu au moins une fois par jour tous les jours où des opérations de fabrication ou de remplissage aseptiques ont lieu et à des intervalles appropriés dans les aires où d'autres opérations de fabrication ou de remplissage sont effectuées;

iv) il existe des preuves documentées qui établissent la validité de chaque processus de stérilisation;

v) le fabricant doit disposer d'une norme écrite conçue pour vérifier l'efficacité des opérations aseptiques globales de remplissage. Cette norme exige, entre autres, l'exécution des opérations normales de remplissage à l'aide de thioglycollate stérile ou à l'aide d'un autre produit approprié dans le cas de poudres. La fréquence de tels remplissages peut varier suivant le volume de la production mais elle doit avoir lieu au moins une fois tous les trois mois et comprendre le remplissage d'un nombre de contenants suffisamment élevé pour révéler le risque de contamination (au moins 3000 unités remplies sur une période minimale d'une heure). Le taux de contamination ne devrait pas être supérieur à 0.2%;

vi) chaque contenant final d'une drogue parentérale, rempli et scellé, doit être inspecté séparément en même temps que son contenu afin de relever tout défaut physique et lorsque c'est possible toute présence de contamination particulaire;

vii) les ampoules remplies sont soumises à une épreuve d'étanchéité;

viii) l'eau utilisée pour la préparation des drogues d'administration parentérale est soumise à des analyses visant à déterminer si elle contient des pyrogènes, à moins que la drogue elle-même sous forme posologique soit soumise à cette analyse à l'aide d'un échantillon minimal de 10 mL/kg;

ix) pour prévenir la contamination et la croissance microbienne, l'intervalle qui s'écoule entre la préparation de l'eau ou d'autres solvants entrant dans les préparations injectables et la stérilisation de la drogue est réduit à un minimum et ne dépasse pas 24 heures, dans le cas des drogues d'administration parentérale, à moins que l'on prenne des précautions adéquates;

x) l'eau utilisée pour le rinçage final des diverses composantes des contenants utilisés pour les drogues d'administration parentérale est soumise à des analyses visant à déterminer si elle contient des pyrogènes à moins que les composantes en question ne soient débarrassées subséquemment des pyrogènes qui pourraient s'y trouver;

xi) il existe des dossiers démontrant que les exigences relatives à chaque cycle de stérilisation ont été observées.

ANNEX

CLEAN AREAS FOR MANUFACTURE OF STERILE PRODUCTS[1]

Grade	Final Filter Efficiency (as determined by BS3928)[2]	Air Changes per Hour	Max permitted number of particles per m^3 equal to or above [3] 0.5μm	5μm	Max permitted No. of viable organisms per m^3 [3,4]	US Fed. Std. 209B[5]	Nearest Equivalent Standard Classification BS 5295[6]	VDI 2083,P1[7]
A Unidirectional air flow work station	99,997	flow of 0.3m/s (vertical) or 0.45m/s (horiz.)	3 500	0	less than 1	100	1	—
B	99,995	5–20	3500	0	5	100	1	3
C	99,95	5–20	350,000	2,000	100	10,000	2	5
D	95,0	5–20	3,500,000	20,000	500	100,000	3	6

1) Pharmaceutical Inspection Convention.

2) BS 39 28: Method for Sodium Flame Test for Air Filters, British Standards Institution, London, 1969.

3) This condition should be achieved throughout the Clean Room when unmanned and recovered within a short "clean up" period after personnel have left. These conditions should be optimized having regard to the nature of the product being processed.

4) Mean values obtained by air sampling methods.

5) US Federal Standards 209B.

6) BS 5295: Environmental Cleanliness in Enclosed Spaces, British Standards Institution, London, 1976.

7) Verein Deutscher Ingenieure 2083, P1.

ANNEXE

AIRES PROPRES SERVANT À LA FABRICATION DES PRODUITS STÉRILES[1]

Catégorie	Efficacité du filtre final (déterminée par BS3928)[2]	Changements d'air/h	Nombre max. permis de particules par m^3 égal ou supérieur [3] à:		Nombre max. permis de micro-organismes viables par m^3 [3,4]	US Fed. Std. 209B[5]	Classification de la norme équivalente la plus proche	
			0,5μm	5μm			BS 5295[6]	VDI 2083, P1[7]
A Poste de travail à circulation d'air unidirectionnelle	99,997	Circulation de 0.3m/s (verticale) ou 0.45m/s (horiz.)	3 500	0	moins que 1	100	1	—
B	99,995	5–20	3500	0	5	100	1	3
C	99,95	5–20	350 000	2 000	100	10 000	2	5
D	95,0	5–20	3 500 000	20 000	500	100 000	3	6

1) Pharmaceutical Inspection Convention.

2) BS 39 28: Method for Sodium Flame Test for Air Filters, British Standards Institution, London, 1969.

3) Cette condition devrait régner partout dans l'aire propre lorsqu'aucune personne ne s'y trouve et que la brève période de nettoyage a lieu après le départ du personnel. Cette condition devrait être optimisée eu égard à la nature du produit traité.

4) Valeurs moyennes obtenues au moyen des méthodes d'échantillonnage d'air.

5) US Federal Standards 209B.

6) BS 5295: Environmental Cleanliness in Enclosed Spaces, British Standards Institution, London, 1976.

7) Verein Deutscher Ingenieure 2083, P1.

RS189
C36 Canada. Health Protec-
1982 tion Branch
c.2 Good manufacturing
practices for drug ma-
nufacturers and impor-

Canada